

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Klinische Kriterien zur Diagnose des  
Apallischen Syndroms – APS

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin  
Berlin

von

Axel Lipp

aus Torgau / Elbe

Dekan: Prof. Dr. Martin Paul

Gutachter: 1. PD Dr. G. Arnold  
2. Prof. Dr. H. Angstwurm  
3. Prof. Dr. K.-H. Mauritz

Datum der Promotion: 25.04.2005

| <b>Inhaltsverzeichnis</b>  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| <b>1. Einleitung</b>   | <b>1</b>     |
| <b>2. Das Apallische Syndrom und seine Differentialdiagnosen</b> | <b>3</b>     |
| 2.1. Entwicklung des Begriffs – Apallisches Syndrom              | 3            |
| 2.2. Definition des Apallischen Syndroms                         | 4            |
| 2.3. Verlauf und Prognose des Apallischen Syndroms               | 5            |
| 2.4. Häufigkeit des Apallischen Syndroms                         | 6            |
| 2.5. Ätiologie des Apallischen Syndroms                          | 6            |
| 2.6. Verwandte klinische Syndrome                                | 8            |
| 2.6.1. Das Locked-In-Syndrom                                     | 8            |
| 2.6.2. Der Akinetische Mutismus                                  | 8            |
| 2.6.3. Das Koma  | 9            |
| 2.6.4. Der Minimally Consciousness State – MCS                   | 9            |
| 2.6.5. Der Hirntod   | 10           |
| 2.7. Ziele der Arbeit  | 10           |
| <b>3. Methoden</b>   | <b>12</b>    |
| 3.1. Methoden des klinischen Untersuchungsblocks                 | 13           |
| 3.1.1. Untersuchung des motorischen Profils in Ruhe              | 13           |
| 3.1.2. Untersuchung des motorischen Profils unter Stimulation    | 14           |
| 3.1.3. Primitivreflexe   | 15           |
| 3.1.4. Habituation   | 15           |
| 3.1.5. Okulomotorik  | 17           |
| 3.2. Methoden des apparativen Untersuchungsblocks                | 18           |
| 3.2.1. Elektroenzephalographie - EEG                             | 18           |
| 3.2.2. Evozierte Potentiale - EP                                 | 19           |
| 3.2.3. Transkranielle Dopplersonographie - TCD                   | 20           |
| 3.3. Langzeituntersuchungen                                      | 20           |
| <b>4. Patienten</b>  | <b>22</b>    |
| 4.1. Patientenrekrutierung                                       | 22           |
| 4.2. Ein- und Ausschlusskriterien                                | 23           |
| 4.3. Patientencharakteristik                                     | 24           |

|  |    |
|--|----|
| <b>5. Ergebnisse</b>   | 26 |
| 5.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchungen                        | 26 |
| 5.1.1. Motorisches Profil ohne Stimulation                           | 26 |
| 5.1.1.1. Muskeltonus   | 26 |
| 5.1.1.2. Lage und Haltung  | 26 |
| 5.1.1.3. Spontanmotorik  | 27 |
| 5.1.2. Motorisches Profil unter Stimulation                          | 27 |
| 5.1.2.1. Auslösbarkeit motorischer Reaktionen und Weckreaktion       | 28 |
| 5.1.2.2. Reizqualität  | 28 |
| 5.1.2.3. Charakteristik der motorischen Reaktionen                   | 28 |
| 5.1.3. Primitivreflexe   | 29 |
| 5.1.4. Okulomotorik im Apallischen Syndrom                           | 31 |
| 5.1.5. Habituation im Apallischen Syndrom                            | 33 |
| 5.2. Ergebnisse der apparativen Untersuchungen                       | 34 |
| 5.2.1. Elektroenzephalographische Untersuchung apallischer Patienten | 34 |
| 5.2.2. Evozierte Potentiale bei Patienten im APS (EP)                | 37 |
| 5.2.2.1. Somatosensibel evozierte Potentiale - SEP                   | 37 |
| 5.2.2.2. Akustisch evozierte Potentiale - AEP                        | 37 |
| 5.2.2.3. Visuell evozierte Potentiale - VEP                          | 39 |
| 5.3. Langzeituntersuchung von Patienten im APS                       | 39 |
| 5.3.1. Gesamtschlafzeit  | 40 |
| 5.3.2. Schlaf- / Wachrhythmus  | 40 |
| 5.3.3. Rhythmik und externe Zeitgeber                                | 41 |
| <b>6. Diskussion</b>   | 42 |
| 6.1. Stand der aktuellen Literatur zum APS                           | 42 |
| 6.2. Diskussion der klinischen Untersuchungsbefunde                  | 43 |
| 6.2.1. Das motorische Profil apallischer Patienten                   | 43 |
| 6.2.1.1. Das motorische Profil des APS unter Ruhebedingungen         | 44 |
| 6.2.1.2. Das motorische Profil des APS unter Stimulation             | 46 |
| 6.2.2. Habituation bei Patienten im APS                              | 48 |
| 6.2.3. Okulomotorik bei Patienten im APS                             | 51 |
| 6.2.4. Schlaf, Wachheit und andere zirkadianer Prozesse im APS       | 55 |

|  |               |
|--|---------------|
| 6.3. Elektrophysiologische Untersuchungen im Apallischen Syndrom     | 59            |
| 6.3.1. Elektroenzephalographische Untersuchung apallischer Patienten | 59            |
| 6.3.2. Evozierte Potentiale (EP) im Apallischen Syndrom              | 66            |
| 6.3.2.1. Somatosensibel evozierte Potentiale – SEP                   | 68            |
| 6.3.2.2. Akustisch evozierte Potentiale – AEP                        | 69            |
| 6.3.2.3. Visuell evozierte Potentiale – VEP                          | 74            |
| 6.3.2.4. Zusammenfassung der EP-Befunde                              | 75            |
| <br><b>7. Schlüsselsymptome des Apallischen Syndroms</b>             | <br><b>77</b> |
| <br><b>8. Zusammenfassung</b>  | <br><b>82</b> |
| <br><b>9. Anlagen</b>  | <br><b>84</b> |
| <br><b>10. Danksagung</b>  | <br><b>85</b> |
| <br><b>11. Abkürzungsverzeichnis</b>                                 | <br><b>86</b> |
| <br><b>12. Literatur</b>   | <br><b>87</b> |

# 1            **Einleitung**

Die Fortschritte der modernen Notfall- und Intensivmedizin haben dazu geführt, dass akute Hirnerkrankungen (zum Beispiel globale Ischämie nach Reanimation, globale Hypoxie nach O<sub>2</sub>-Mangel, Schädel-Hirn-Trauma, Hirnblutung) überlebt werden, die Patienten aber nach überstandener Akutphase teils in einem Zustand schwerster kognitiver, motorischer und sensorischer Einschränkungen verbleiben. Das Apallische Syndrom (APS) stellt einen möglichen Endpunkt der klinischen Entwicklung nach einer solchen zerebralen Schädigung dar.

Ein Problem im Umgang mit apallischen Patienten ist das Fehlen einheitlicher Diagnosekriterien. Die sich daraus ergebende Zuordnung phänomenologisch ähnlicher Syndrome zur Diagnose Apallisches Syndrom führt unweigerlich zu einer erheblichen Diskrepanz der erhobenen Untersuchungsergebnisse. Dieses scheinbar breite Spektrum von Untersuchungsergebnissen im Apallischen Syndrom verhindert aber eine Klassifizierung der Patienten und den Nachweis prognostisch relevanter Untersuchungskriterien.

Obwohl das Apallische Syndrom innerhalb der letzten Jahre durch eine Vielzahl von klinischen Beobachtungen und Untersuchungen immer umfassender beschrieben wurde, fehlt bis heute eine Systematik klinischer Symptome und apparativer Befunde, die das APS so kennzeichnen, dass verlässlich auf den Umfang und die prognostische Entwicklung der Hirnschädigung geschlossen werden kann.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Erstellung einer Systematik klinischer und apparativer Befunde, die Patienten im Apallischen Syndrom charakterisiert. Anhand dieser Systematik erfolgt eine kritische Diskussion der Literatur zum Apallischen Syndrom, insbesondere solcher Befunde, die im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen nicht nachgewiesen werden konnten. Die Beurteilung des prädiktiven Wertes einzelner Untersuchungsmethoden ist nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Ausgangspunkt der Arbeit ist eine Literaturrecherche zur Abgrenzung des klinischen Zustandes, welcher innerhalb der Arbeit als Apallisches Syndrom verstanden wird. Gleichzeitig werden Ein- und Ausschlusskriterien abgeleitet, anhand derer Patienten für die klinische Untersuchung selektiert werden.

Im klinischen Teil der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse elektrophysiologischer und zum Teil bildgebender Untersuchungen sowie die Befunde von Langzeituntersuchungen apallischer Patienten der Systematik hinzugefügt. Die klinische

Untersuchung der Patienten ermöglicht auch die Beschreibung typischer motorischer Muster apallischer Patienten, wie zum Beispiel motorischer Reaktionen nach externer Stimulation oder der Okulomotorik.

Im Ergebnis dieser Arbeit wird eine Übersicht präsentiert, in der klinische und apparative Befunde apallischer Patienten zusammengefasst und entsprechend ihrer Wertigkeit für das APS beurteilt werden.

## **2 Das Apallische Syndrom und seine Differentialdiagnosen**

### **2.1 Entwicklung des Begriffs – Apallisches Syndrom**

Der Begriff „Apallisches Syndrom“ wurde erstmals 1940 von Kretschmer[1] zur Beschreibung von Patienten mit ausgedehnten, multifokalen kortikalen Läsionen verwendet. Das klinische Bild dieser Patienten beschreibt Kretschmar folgendermaßen:

*"Der Patient liegt wach da mit offenen Augen. Der Blick starrt gerade oder gleitet ohne Fixationspunkt verständnislos hin und her. Auch der Versuch, die Aufmerksamkeit hinzulenken, gelingt nicht oder höchstens spurweise; Ansprechen, Anfassen, Vorhalten von Gegenständen erweckt keinen sinnvollen Widerhall; die reflektorischen Flucht- und Abwehrbewegungen können fehlen..."[1]*

Kretschmer zeigt, dass diese Patienten nicht durch die bisher bekannten Syndrome somnolenter und dementieller Funktionsstörungen beschrieben werden können. Den Begriff „Apallisch“ bildete Kretschmer als Fortführung der Linie Apraxie - Agnosie - Aphasie. Kretschmer verstand unter einem Apallischen Syndrom (APS) aber keinesfalls die einfache Addition dieser Zustände, sondern eine umfassende Störung von Funktionen des gesamten Hirnmantels. Der ganzheitliche Charakter dieses Syndroms macht deutlich, dass nicht notwendigerweise jedes Rindenzentrum isolierte Lokalsymptome geben muss[1]. Kretschmers Syndrombezeichnung suggeriert allerdings ein neuropathologisches Substrat (a Pallium), das nicht auf alle Patienten zutrifft.

Eine Neubewertung des Begriffs APS erfolgte 1967 und 1977 durch Gerstenbrand[2,3], der eine Vielzahl unterschiedlicher Termini zur Beschreibung apallischer Patienten (Coma vigile, Parasomnia, Hypersomnia, Lucid Stupor, Vita Reducta, etc.) auf Kretschmers APS zurückführte. Darüber hinaus beschreibt Gerstenbrand das sogenannte - full stage apallic syndrome - als ein Durchgangssyndrom im Rehabilitationsverlauf von Patienten nach akuten oder chronisch progredienten zerebralen Schädigungen und postuliert, dass eine Ausheilung/Defektheilung prinzipiell möglich sei.

Die derzeitige Beschreibung des Apallischen Syndroms geht auf die Arbeiten von Jennet und Plum[4] zurück, die, ausgehend vom klinischen Bild, den Begriff des persistent vegetative state (VS) prägten. Durch den Ausdruck vegetative state verdeutlichen die Autoren den Gegensatz zwischen schwerem kognitiven Defizit und



erhaltenen autonomen bzw. vegetativen Funktionen[5]. Jennet und Plum präzisieren das Syndrom „vegetative state“ durch eine Angabe über den Verlauf „persistent vegetative state“ (noch andauerndes Apallisches Syndrom) oder „permanent vegetative state“ (chronische Form des vegetative state; siehe Kapitel 2.2). In der vorliegenden Arbeit wird der, im deutschsprachigen Raum etablierten Begriff „Apallisches Syndrom“ gleichbedeutend mit dem angloamerikanischen Begriff des „persistent vegetative state“ verwendet.

## **2.2 Definition des Apallischen Syndroms**

Ein Problem im Umgang mit Patienten im APS war bisher das Fehlen standardisierter Diagnosekriterien. Die sich daraus ergebenden Unsicherheiten führten dazu, dass unterschiedlichste neurologische Syndrome unter der Diagnose eines APS zusammengefasst wurden. Untersuchungen von Diagnosesicherheit[6,7,8,9] zeigen, dass bei ca. 50 % der vermeintlich apallischen Patienten andere, phänomenologisch ähnliche neurologische Syndrome bestehen. Informationen über den Verlauf und die Prognose des APS, die aus der Beobachtung solcher Patienten abgeleitet wurden, sind oft unspezifisch und widersprüchlich.

Das Bedürfnis nach größerer diagnostischer Sicherheit führte 1994 zur Bildung einer Arbeitsgruppe, die sich zur Aufgabe stellte, allgemein gültige Kriterien zur Diagnose des APS zu definieren. Diese Arbeitsgruppe, die Multi-Society-Task-Force on PVS[10,11] (MSTF), fasste in einer Konsensusarbeit die Stellungnahmen führender neurologischer Gesellschaften[12,13,14,15,16] zum Thema vegetative state zusammen und entwickelte standardisierte Richtlinien zur Diagnose des Apallischen Syndroms (bzw. vegetative state). Die MSTF definiert das APS als einen klinischen Zustand, der gekennzeichnet ist durch:

- den vollständigen Verlust von Bewusstsein über sich selbst oder die Umwelt und die Fähigkeit zu kommunizieren,
- den Verlust zu willkürlichen oder sinnvollen Verhaltensänderungen infolge externer Stimulation,
- den Verlust von Sprachverständnis und die Sprachproduktion,
- Blasen- und Darminkontinenz,
- einen erhaltenen Schlaf- / Wachrhythmus,
- weitgehend erhaltene Hirnstamm-, spinale-, hypothalamische- und autonome Reflexe

Die Autoren der MSTF versuchen durch eine umfassende Formulierung der Diagnosekriterien auch Patienten mit nur marginalen kognitiven Fähigkeiten von der Diagnose eines APS auszuschließen. Ein „inkomplettes Apallisches Syndrom“ oder ein „not full stage apallic syndrome“ existiert nach diesen Kriterien nicht. Die Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Arbeit orientieren sich eng an den Vorgaben der MSTF.

### **2.3            Verlauf und Prognose des Apallischen Syndroms**

Der klinische Zustand des APS kann nach einer schwerer Hirnschädigung transient, als Durchgangssyndrom mit nachfolgender Remission, oder permanent, beim Fehlen einer solchen Restitution, auftreten. Um Auskunft über die zeitliche Entwicklung des Syndroms zu geben, empfehlen die Autoren der MSTF[11] die Verwendung der Begriffe persistent bzw. permanent vegetative state.

Dabei bezeichnet ein persistierendes Apallisches Syndrom (persistent vegetative state) einen klinischen Zustand, der zum Zeitpunkt der Untersuchung die Kriterien eines APS erfüllt und der seit mindestens einem Monat unverändert besteht[11]. Im Gegensatz dazu wird durch die Bezeichnung permanentes Apallisches Syndrom (permanent vegetative state) eine Prognose über den Verlauf des Apallischen Syndroms angegeben. Diese Zuordnung kann letztlich nur retrospektiv, nach dem Tode des Patienten getroffen werden, wenn sicher ist, dass der Patient bis zum Tod keinerlei kognitive Funktionen mehr entwickelte. In der klinischen Praxis ist es dennoch möglich, die Prognose eines permanenten APS zu stellen, nämlich genau dann, wenn mit hinreichend großer Sicherheit von einem andauernden Ausbleiben höherer kognitiver Leistungen ausgegangen werden kann. Nach den Kriterien der Multi Society Task Force ist eine hinreichend große Sicherheit dann gegeben, wenn Patienten in einem Apallischen Syndrom hypoxischer / ischämischer Genese innerhalb von drei Monaten keine kognitiven Fähigkeiten mehr erlangen. Bei Patienten mit einer traumatischen Genese des APS ist erst nach zwölf Monaten von einer Irreversibilität des Syndroms auszugehen[11].

Diese pragmatische zeitliche Zuordnung beruht auf der Auswertung von 169 apallischen Patienten ischämisch / hypoxischer Genese und 434 apallischer Patienten traumatischer Genese. Die vorgeschlagenen Zeitfenster beinhalten jeweils eine "Sicherheitsperiode" (siehe Tabelle 2 - 1)

| <b>Wiedererlangen<br/>kognitiver<br/>Fkt.<br/>Ätiologie</b> | <b>nach 3 Monaten</b> | <b>nach 6 Monaten</b> | <b>nach 12 Monaten</b> |
|---|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| traumatisch N=434   | 33%                   | 46%                   | 52%*                   |
| nicht-traumatisch N=169                                     | 11%                   | 15%                   | 15%                    |

**Tabelle 2 - 1** Prognose des Apallischen Syndroms in Abhängigkeit der Ätiologie[10]

\*12 Monate nach dem Trauma bestehen bei 7% der APS Patienten nur noch leichte Defizite (good recovery nach der Glasgow Outcome Scale). Kognitive Fähigkeiten waren bei einem Großteil dieser Patienten allerdings schon innerhalb von 3 Monaten, bei nahezu allen Patienten innerhalb von 6 Monaten nachweisbar. Die Inzidenz eines good recovery (GOS) nach mehr als 6 Monaten in einem APS beträgt nur 0,5%.

## 2.4 Häufigkeit des Apallischen Syndroms

Das Fehlen einheitlich akzeptierter Diagnosekriterien und die daraus resultierende Diagnoseunsicherheit ist eine Ursache dafür, dass kaum epidemiologische Daten zum Apallischen Syndrom vorliegen. Schätzungen in den USA gehen von 10 000 bis 25 000 Erwachsenen und 4 000 bis 10 000 Kindern im Apallischen Syndrom aus[11]. Higashi schätzte in einer Arbeit von 1977[17] die Prävalenz des Syndroms in Japan auf 2-3 Patienten pro 100 000 Einwohner. Für Deutschland existieren ebenfalls keine Angaben über die Prävalenz des APS. Schätzungen gehen nach Extrapolation der amerikanischen Daten[18] von mindestens 3 000 apallischen Patienten in Deutschland aus.

## 2.5 Ätiologie des Apallischen Syndroms

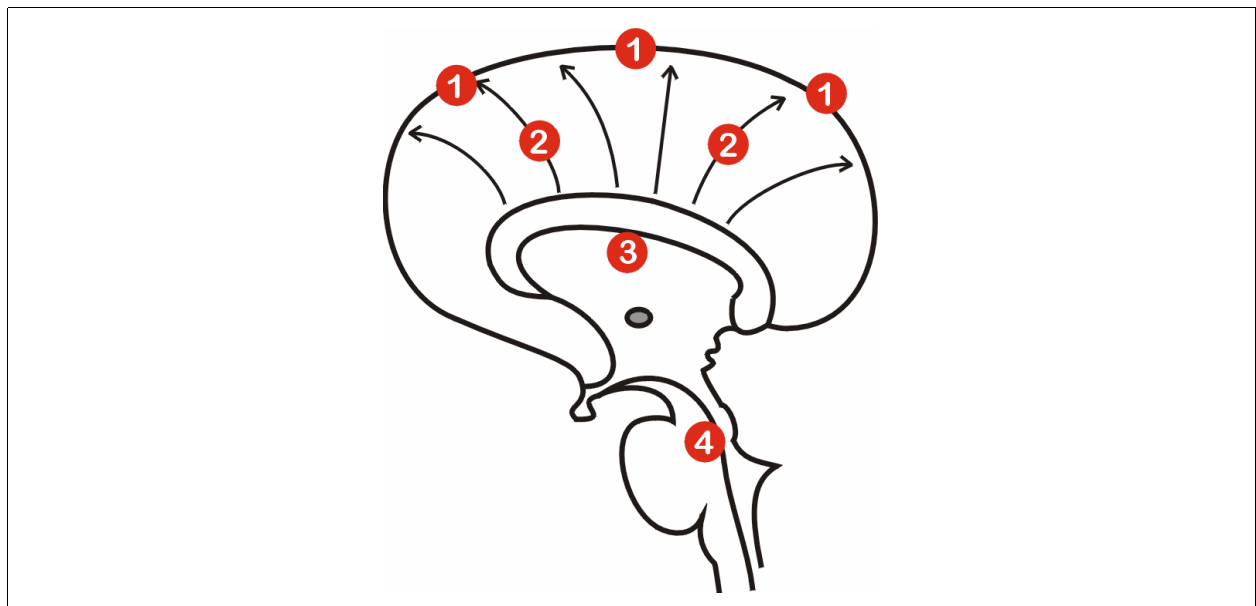
Ein Apallisches Syndrom kann als Folge einer Vielzahl unterschiedlicher Schädigungsmechanismen auftreten. Das Spektrum initialer Noxen umfasst sowohl hypoxische, entzündliche und metabolische als auch traumatische Schäden (Tabelle 2 - 2)[11][10,17,19].

Unabhängig von dieser ätiologischen Heterogenität liegt pathophysiologisch jedem APS eine massive Schädigung des aufsteigenden afferenten Bahnensystems oder des zerebralen Kortex selbst zugrunde. Diese umfassende Deafferenzierung führt letztendlich zu einer funktionellen Dekonnektierung des Kortex. Abhängig von dem

Schädigungsmechanismus ist die Läsion unterschiedlich lokalisiert. Prinzipiell können vier Schädigungslokalisationen unterschieden werden (Abbildung 2 - 1).

| <b>Traumatisch</b>   | <b>nicht traumatisch</b>  | <b>degenerativ / metabolisch</b>   |
|--|---|--|
| geschlossene<br>Schädelverletzung<br>direkte Hirnverletzung<br>(Schusswunden)<br>Geburtsverletzungen | hypoxisch / ischämisch<br>zerebrovaskuläre<br>Läsionen<br>ZNS Infektionen<br>ZNS Neoplasien | M. Parkinson<br>M. Binswanger<br>Steel-Richardson-Olszewski<br>Syndrom<br>Creutzfeldt-Jakob<br>Lipidspeichererkrankungen<br>Malformationen des ZNS |

**Tabelle 2 – 2** Mögliche Ursachen eines Apallischen Syndroms



**Abbildung 2 - 1** Typische Lokalisation von Läsion des afferenten Systems beim APS. Eine diffuse laminäre Nekrose des Kortex (1) entwickelt sich vor allem infolge hypoxischer oder ischämischer Ereignisse. Die erheblichen Scherkräfte, die bei Verkehrsunfällen auf subkortikal gelegene Axone wirken, führen zum Zerreißen thalamokortikaler und kortikoretikulärer Bahnen (2). Bilaterale Blutungen im Bereich des Thalamus (3) wie im Fall von K.A. Quinlan[20] sind selten Ursachen eines APS. Mittelliniennahe, lakunäre Infarkte im Bereich der Formatio reticularis (4) können ebenfalls zu massiven Schäden des aufsteigenden aktivierenden retikulären Systems (ARAS) führen und somit Ursache eines APS sein.

## **2.6 Verwandte klinische Syndrome**

Das Apallische Syndrom ist Vertreter einer Gruppe phänomenologisch ähnlicher Syndrome. Zu dieser Gruppe gehören der Akinetische Mutismus, das Locked-in-Syndrom, die Hypersomnie, das Koma und der minimally consciousness state. Eine Unterscheidung zwischen diesen Syndromen nach rein klinischen Kriterien ist selbst für erfahrene Neurologen schwierig, gleichzeitig jedoch unerlässlich, da diese Syndrome aufgrund ihrer heterogenen Pathogenese prognostisch völlig unterschiedlich einzuordnen sind und unterschiedliche therapeutische Maßnahmen erfordern. Zur Abgrenzung des Apallischen Syndroms von diesen unterschiedlichen neurologischen Defektzuständen werden diese Syndrome nachfolgend kurz erklärt.

### **2.6.1 Das Locked-In Syndrom**

Mit der Diagnose Locked-in-Syndrom beschrieben Plum und Posner 1966[5] erstmals ein klinisches Syndrom, welches, ähnlich dem Apallischen Syndrom, bei erhaltener Vigilanz einen weitgehenden Verlust von Sprache und Willkürmotorik zeigte.

Der Hauptunterschied zum APS besteht in dem vollständigen Erhalt kognitiver Leistungen bei Patienten im Locked-in-Syndrom. Das Defizit von Locked-In Patienten umfasst eine Tetraplegie und Anarthrie aufgrund einer nahezu vollständigen Deafferenzierung kortikospinaler und kortikobulbärer Bahnen. Diese Läsionen sind fast ausnahmslos durch bilaterale Infarzierungen, seltener durch Blutungen im Bereich des ventralen Pons bedingt. Die Ausweitung des Begriffs „Locked-In Syndrom“ auf Patienten mit dem klinischen Bild einer Tetraplegie infolge einer peripheren Läsion (Guillain-Barré Syndrom, Myasthenie, Poliomyelitis etc.) ist nicht zulässig[21].

### **2.6.2 Der Akinetische Mutismus**

Ein weiterer Zustand, der wie das Apallische Syndrom bei voll entwickelter Vigilanz mit einer Verminderung der Motorik, der Sprache und weiterer höherer kognitiver Fähigkeiten[22] einher geht, ist der erstmals 1941 durch Cairns[23] beschriebene Akinetische Mutismus.

Hauptmerkmal des Akinetischen Mutismus ist der deutlich verminderte Antrieb, der zu einem weitgehenden Verlust emotionaler Regungen, der Sprache sowie spontaner Bewegungen führt. Pathophysiologisch führen meist bilaterale Läsionen des orbitomesialen frontalen Kortex, des limbischen Systems, des anterioren Gyrus zinguli sowie

der paramedianen mesodiencephalen retikulären Formation zu einer Zerstörung limbischer und retikulokortikaler Schleifen, die wiederum Ursache für eine inadäquate kortikale Aktivierung sind.

Die gut erhaltenen Augenbewegungen, das gelegentliche Befolgen von Aufforderungen sowie die Kenntnis des zugrunde liegenden Prozesses helfen bei der Abgrenzung des Akinetischen Mutismus vom Apallischen Syndrom.

### **2.6.3 Das Koma**

Mit dem Begriff Koma wird eine tiefe, pathologische Bewusstlosigkeit beschrieben, die aus einer Dysfunktion des ARAS im Bereich des Hirnstamms oder beider Großhirnhemisphären resultiert[5].

Kennzeichnend für das Koma und gleichzeitig wesentlicher Unterschied zum Apallischen Syndrom ist die Unerweckbarkeit der Patienten durch jegliche Stimuli. Der Patient hält die Augen stets geschlossen. Wie beim Apallischen Syndrom besteht kein Anhalt für ein kognitives Verhalten oder eine Willkürmotorik. Das motorische Repertoire von Koma-Patienten besteht ausschließlich aus reflektorischen Bewegungen und Reaktionen.

### **2.6.4 Der Minimally consciousness state – MCS**

Der von Giacino[22] geprägte Begriff „minimally consciousness state“ geht auf die Definition des „minimally responsiveness state“ zurück, der durch den American Congress of Rehabilitation Medicine 1995[12] geprägt wurde. Beide Begriffe werden verwendet um Patienten zu beschreiben, die nach einem Koma oder einer Phase im Apallischen Syndrom wieder einfache kognitive Verhaltensweisen erkennen lassen.

Aufgrund der oftmals zeitlich nur inkonstant auftretenden kognitiven Verhaltensmuster von Patienten im MCS kann innerhalb einer klinischen Routineuntersuchung nur schwer zwischen MCS Patienten und Patienten im Apallischen Syndrom unterschieden werden.

Um zwischen völligem Verlust kognitiver Leistungen im Sinne eines Apallischen Syndroms und minimalem Erhalt solcher Fähigkeiten (minimally consciousness state) differenzieren zu können sind einerseits ausreichend große Beobachtungszeiträume notwendig, in denen der Patient mehrfach hinsichtlich kognitiver Fähigkeiten getestet wird, und andererseits sind intensive Stimulationen der Patienten erforderlich, um die beste Reaktion nachweisen zu können.

### **2.6.5 Der Hirntod**

Hirntod bedeutet klinisch den vollständigen und irreversiblen Ausfall aller Hirnfunktionen, einschließlich der Hirnstammfunktionen. Die Funktionen der übrigen Organsysteme können nur durch den Einsatz intensivmedizinischer Maßnahmen aufrechterhalten werden. Pathogenetisch geht dem Hirntod eine intrakranielle Drucksteigerung über den zerebralen Perfusionsdruck voraus. Morphologisch führt diese Druckerhöhung zu einem ischämischen Infarkt des gesamten Gehirns[24].

Hirntote Patienten sind im Gegensatz zu apallischen Patienten nicht wach. Eine Erholung des Patienten und die Wiederkehr kognitiver Fähigkeiten ist im Apallischen Syndrom selten, beim Hirntod jedoch völlig ausgeschlossen. Spontane motorische Phänomene, die ausschließlich auf spinaler Ebene reflektorisch generiert werden, können in seltenen Fällen bei der Diagnose und Dokumentation des Hirntodes verunsichern. Zur exakten Feststellung des Hirntods bei Erwachsenen, Kindern und bei Neugeborenen sind Kriterien heranzuziehen, die durch nationale medizinische Regulationsbehörden festgelegt wurden.

### **2.7 Ziele der Arbeit**

Das Erkennen von Patienten mit dem klinischen Bild eines APS und deren Abgrenzung von Patienten mit ähnlichen neurologischen Defektsyndromen stellt auch nach Veröffentlichung der MSTF-Kriterien[10,11] für einen Großteil der Ärzte eine erhebliche Herausforderung dar. Selbst erfahrene Neurologen urteilen, dass die Diagnose eines APS durch die Untersuchung am Patientenbett allein nicht zu stellen ist[9].

Eine Ursache für die persistierende Unsicherheit bei der Diagnosestellung eines APS liegt in der Exklusivität des Syndroms selbst. Voraussetzung für die Diagnose des APS ist ein vollständiger Verlust von Bewusstsein. Patienten mit nur marginalen kognitiven Fähigkeiten sind von diesem Syndrom auszuschließen. Ein „inkomplettes Apallisches Syndrom“ oder ein „not full stage apallic syndrome“[3] existiert nach den MSTF-Kriterien[10,11] nicht.

Darüber hinaus bereitet die Umsetzung der MSTF-Kriterien in die klinische Routine erhebliche Schwierigkeiten. Während einzelne Kriterien der MSTF in der klinischen Routine recht einfach auf Patienten angewendet werden können (Beurteilung von Hirnstammreflexen, Nachweis einer Inkontinenz), ist die Beurteilung anderer Kriterien

nur anhand von Verlaufsuntersuchungen möglich (Schlaf-Wach-Rhythmus). Einzelne Kriterien sind aufgrund ihrer Komplexität nur näherungsweise einzuschätzen. Zum Beispiel ist das Erkennen von sich Selbst und der Umwelt oder die Trennung zwischen willkürlichen und reflektorischen Verhaltensänderungen derzeit methodisch nicht zu erfassen. Der Anwendung der MSTF-Kriterien im klinischen Alltag sind somit Grenzen gesetzt.

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist, inwieweit etablierte neurologische Untersuchungstechniken die Anwendung der MSTF-Kriterien vereinfachen und so zur Diagnose des APS beitragen. Zur Beantwortung dieser Frage erfolgt zunächst eine prospektive und systematische Analyse klinischer und apparativer Untersuchungsergebnisse von Patienten im Apallischen Syndrom. Das Ziel der Arbeit besteht in der Identifikation klinischer Zeichen und apparativer Befunde, deren Nachweis die Verdachtsdiagnose APS unterstützt oder ausschließt. Diese Schlüsselsymptome helfen im individuellen Fall bei der Beurteilung, inwieweit die erhobenen klinischen und apparativen Befunde die Diagnose eines APS bestätigen oder ob atypische Befunde das Vorliegen eines APS ausschließen. Die Arbeit ist nicht dazu angelegt, die Spezifität und Sensitivität einzelner Untersuchungstechniken für die Diagnose APS zu bestimmen.



### **3. Methoden**

Die Schwierigkeiten bei der Diagnose und bei der Bewertung möglicher Therapieansätze des Apallischen Syndroms liegen in der Auswahl von Metriken bzw. Maßstäben, die eine mehr oder weniger starke Schädigung komplexer zerebraler Leistungen, wie zum Beispiel kognitiver Funktionen, ausdrücken.

Das Apallische Syndrom, als globale Zustandsbeschreibung einer Hirnschädigung bzw. als Synergieeffekt multipler, lokaler zerebraler Defekte, kann nicht durch numerische Metriken als ein mehr oder weniger ausgeprägtes Apallisches Syndrom beschrieben werden. Als Ausweg dienen hier Verhaltensmuster von Patienten, die phänomenologisch über die Güte der Funktionen des Hirns Auskunft geben. Diese Verhaltensmuster (behaviour pattern) sind im Gegensatz zu dem üblichen differentialdiagnostischen Prozess wiederum durch nichtlineare Metriken und unscharfe Merkmalsgrenzen gekennzeichnet. Derartige Verhaltensmuster sind deshalb nicht durch statistische Wahrscheinlichkeiten zu beschreiben, die Zustandsbeobachtungen allein durch Massenbewertung oder Häufigkeit vornehmen und darüber hinaus konstante Versuchsbedingungen voraussetzen.

Aus diesem Grund erfolgt in der vorliegenden Arbeit die Analyse der Untersuchungsbefunde nach folgenden Schritten:

1. Dokumentation aller Untersuchungsbefunde und Kennzeichnung ähnlicher Ergebnisse unterschiedlicher Patienten als charakteristisch für ein APS
2. Vergleich der erhobenen Daten mit den Ergebnissen entsprechender Methoden aus der Literatur
3. Diskussion der Befunde hinsichtlich ihrer Bedeutung für das pathophysiologische Verständnis des Apallischen Syndroms

Um ein möglichst umfassendes Bild über das APS zu erhalten, wurden die nach den Kriterien der MSTF als apallisch befundenen Patienten zunächst anhand eines klinischen Untersuchungsblocks charakterisiert. Die Auswertung dieser klinischen Daten umfasst auf Grund der o.g. Komplexität der untersuchten Merkmale allerdings nicht die üblichen statistischen Bewertungen einzelner Verhaltensmuster, sondern diskutiert die Befunde im Kontext mit der Ätiologie des entsprechenden Patienten, mit der zur Verfügung stehenden Literatur zu dieser Methode und mit dem weiteren klinischen Verlauf der Patientengruppe, die dieses Merkmal zeigte.

Die im zweiten Untersuchungsblock gewonnenen apparativen Untersuchungsergebnisse sind ebenfalls Teil der o.g. Systematik charakteristischer Befunde apallischer Patienten. Gleichzeitig dienen diese Befunde dazu, die Ergebnisse des klinischen Untersuchungsblocks zu interpretieren. Das Fehlen motorischer Reaktionen nach akustischer Reizung kann bei gleichzeitigem Verlust der akustisch evozierten Potentiale nicht zweifelsfrei einer kognitiven Störung zugeordnet werden, sondern begründet sich möglicherweise auf einem Defekt der basalen akustischen Reizverarbeitung.

In einem dritten Untersuchungsblock wurden bei ausgesuchten Patienten Langzeituntersuchungen durchgeführt (EEG und Videometrie). Ziel dieser Untersuchungen war der Nachweis zirkadian oder ultradian auftretender Reaktionen und Verhaltensweisen von Patienten. Diese Reaktionen könnten möglicherweise Hinweise auf eine residual erhaltene Wahrnehmungsfähigkeit des Patienten liefern.

Der gesamte klinische Untersuchungsblock (sowohl in Ruhe als auch nach Stimulation) wurde über 60 bis 90 Minuten videographisch dokumentiert. Anhand der Videoaufzeichnungen war es möglich, einzelne Reaktionen und Verhaltensweisen der Patienten nachträglich zu diskutieren und die Qualität der Befunderhebung zu kontrollieren.

### **3.1 Methoden des klinischen Untersuchungsblocks**

Um ein möglichst umfassendes Bild über Patienten im APS zu erhalten, wurden die Patienten zunächst anhand eines klinischen Untersuchungsblocks charakterisiert. Dieser Untersuchungsblock diente der Beurteilung der spontanen Motorik und der Reaktionen der Patienten infolge uni-modaler Stimulation.

#### **3.1.1 Untersuchung des motorischen Profils in Ruhe**

Die Beurteilung der Patienten erfolgte frühestens einen Tag nach Verlegung in unsere Neurologische Klinik. Die Patienten wurden in einem Einzelzimmer untergebracht, störende Reize so weit wie möglich vermieden und pflegerisch notwendige Maßnahmen anhand eines Protokolls erfasst. Unter Ruhebedingungen (keine Kommunikation, keine Berührung des Patienten) wurden Muskeltonus und allgemeine Körperhaltung sowie das Repertoire spontaner motorischer Entäußerungen dokumentiert und nach Lokalisation und Ausmaß differenziert (Tabelle 3 - 1).

Im Anschluss erfolgten Tests unter uni-modaler Stimulation durch visuelle, akustische und taktile Reize. Die Dokumentation der Ergebnisse erfolgte anhand prädefinierter Merkmale innerhalb eines Untersuchungsprotokolls (Tabelle 3 - 1), dabei wurden die Mimik des Patienten, die Körperhaltung sowie die Lage der Extremitäten vor den jeweiligen Tests als eine baseline dokumentiert. Die zeitliche Organisation der Untersuchung war so angelegt, dass jeder Patient einmal im Schlaf (Untersuchung der Erweckbarkeit) und ein weiteres Mal im Wachzustand (Untersuchung von Zuwendungsbewegungen) untersucht wurde.

### **3.1.2 Untersuchung des motorischen Profils unter Stimulation**

#### ***Erweckbarkeit***

Vollständige Wachheit ist sowohl Diagnosekriterium des APS[11] als auch Voraussetzung zur Beurteilung kognitiver Leistungen (Wahrnehmung, Bewusstsein). Die Anwendung qualitativ und quantitativ unterschiedlicher Reize stellte sicher, dass jeder Patient auch bei perzeptionellen Einzelleistungsstörungen ausreichend stimuliert wurde. Dieses Untersuchungsdesign bestimmt darüber hinaus den individuell optimalen Reiz für die folgenden Untersuchungen (Zuwendung, Motorik). Zur Untersuchung der Erweckbarkeit und der Zuwendungsbewegung wurden folgende Stimuli in definierter Reihenfolge verwendet:

1. optischer Reiz mittels Blitzgerät, ca. 50 cm vor dem Kopf des Patienten installiert, repetitive Folge von 10 Einzelreizen mit einer Frequenz von ca. 1,0 Hz.
2. Akustischer Reiz durch Ansprache des Patienten und durch lautes Klatschen. Beide Reizmodalitäten wurde 10-mal mit einer Pause von ca. 10 Sekunden wiederholt.
3. taktiler Reiz durch Streicheln des Gesichtes des Patienten sowie durch Applikation eines schmerzhaften Reizes (Keifen in den Nagelfalz links/rechts). Diese Reize wurden fünfmal mit einer Pause von ca. 30 Sekunden wiederholt.

#### ***Zuwendungsbewegungen***

Die Untersuchung von Zuwendungsbewegungen ermöglicht neben der Beurteilung der Auslösbarkeit motorischer Reaktionen (Quantität) auch die Art dieser Reaktion (Qualität). Die Unterscheidung zwischen gerichteten (korrektes Befolgen der

Aufforderung) und ungerichteten Reaktionen (Stereotypien) dient dazu, eventuell vorhandene sinnvolle bzw. willkürliche Reaktionen aufzudecken.

Zur Untersuchung der Zuwendungsbewegung wurde zusätzlich ein optischer Reiz (Bild des Patienten oder der Familie) verwendet. Der akustische Reiz "Ansprache" enthielt die Aufforderung an den Patienten, nach rechts / links zu schauen. Die Reaktion der Patienten wurde anhand einer Skala (++ bis --, siehe Tabelle 3 - 1) kodiert. Zeigten Patienten auf eine reizkorrelierte Reaktion, wurde die Folgestimulation jeweils erst nach vollständigem Sistieren der Reaktion bzw. Rückkehr in die Ausgangslage (baseline) vorgenommen.

### **3.1.3 Primitivreflexe**

Die Untersuchung von Primitivreflexen dient der Beurteilung residualer kortikaler Funktionen. Der Ausfall frontaler Kortexareale führt über eine Abnahme hemmender Efferenzen zu einer Wiederkehr ontogenetisch angelegter Reflexe wie dem Greifreflex. Die Untersuchung der Primitivreflexe / Enthemmungsphänomene erfolgte am wachen Patienten. Im Einzelnen wurde der Saugreflex, Greifreflex und der Palmomentalreflex beurteilt.

### **3.1.4 Habituationsfähigkeit**

Habituation, als eine der einfachsten Formen nicht assoziativen Lernens[25], bedingt die funktionale Integrität mehrerer kortikaler (frontaler Kortex) und subkortikaler Strukturen (subkortikale Reflexbögen, etc.)(26] (siehe Kapitel 6.2.2). Die Untersuchung der Habituationsfähigkeit apallischer Patienten stellt so eine weitere Methode zur Beschreibung residualer kognitiver Fähigkeiten apallischer Patienten dar.

Zur Untersuchung der Habituationsfähigkeit wurden ein akustisches und ein sensorisches Reizparadigma verwendet. Das akustische Reizparadigma bestand aus lautem Klatschen (20 Wiederholungen mit einer Frequenz von ca. 1 Hz). Dabei wurden die Hände des Untersuchers so gehalten, dass diese vom Patienten nicht gesehen werden konnten, um zusätzliche visuelle Stimuli zu vermeiden. Als sensorisches Reizparadigma dienten bis zu 40 Wiederholungen des Glabellaversuchs (glabellar tap sign, Meyersons sign), ebenfalls mit einer Frequenz von ca. 1 Hz. Neben der Auslösbarkeit und dem Ausmaß des reflektorischen Lidschlusses wurde die Habituationsfähigkeit beurteilt. Dabei wurde die Habituationsfähigkeit eines Patienten

durch die Anzahl von Reizwiederholungen definiert, die notwendig waren, um ein vollständiges Sistieren der Reflexantwort (Lidschluss) zu erreichen.

| <b>Untersuchung</b>                     | <b>mögliche Befunde</b>   |
|---|---|
| <b><i>Lage und Tonus</i></b>            |   |
| Körperhaltung                           | - Dekortikationshaltung, Dezerebrationshaltung, Beugehaltung  |
| Muskeltonus                             | - schlaffer Tonus, spastische Tonuserhöhung (Streckspastik, Beugespastik), Rigor, Kontraktur  |
| <b><i>spontane Motorik</i></b>          |   |
| Gesicht, Kopf, Extremitäten, Rumpf      | - Art, Intensität, Rhythmik<br>- Seitenbetonung<br>- Massenbewegung, Körperdrehung  |
| Automatismen / Primitivschablonen       | - Grunzen, Schmatzen, Lachen, Weinen, Grimassieren<br>- Lautäußerung/Artikulation   |
| Augenbewegung                           | - Bulbusstellung<br>- Pupillomotorik<br>- smooth pursuit- und roving eye movements, ping-pong gaze, Sakkaden<br>- Spontannystagmus, Optokinetischer Nystagmus                   |
| <b><i>Motorik unter Stimulation</i></b> |   |
| Erweckbarkeit                           | ++deutliches und promptes Augenöffnen<br>+ verzögertes / intermittierendes Augenöffnen<br>- spontanes Augenöffnen, nicht Reiz korreliert<br>-- kein Augenöffnen, keine Reaktion |
| Zuwendbewegung                          | ++gerichtete und reproduzierbare Reaktionen<br>+ reproduzierbare aber ungerichtete Reaktionen<br>- nicht reproduzierbare Reaktionen<br>-- keine Reaktion                        |
| Primitivreflexe                         | - Saugreflex, Greifreflex   |
| Habitation                              | - Glabellareflex, Schreckreaktion   |

**Tabelle 3 - 1** Untersuchungen des klinischen Untersuchungsblocks

### **3.1.5 Augenbewegungen**

Die Kontrolle der Augenbewegungen erfolgt durch kortikale / subkortikale (Sakkadensteuerung), zerebelläre (smooth pursuit) und durch mesenzephalare/pontine (Sakkadengenerierung, Konvergenz) Strukturen. Die Kenntnis dieser neuroanatomischen Bahnsysteme ermöglicht es, pathologische Augenbewegungen auf die zu Grunde liegende Läsion zurückzuführen[25].

Augenbewegungen werden unterteilt in solche, die ausschließlich willkürlich generiert werden und somit eine weitgehend regelrechte Funktion des Kortex voraussetzen (intentionally guided saccades[27]); in solche, die unbewusst erfolgen, aber die Funktion frontaler und parietaler Areale[25] bedingen (reflexive guided saccades[27]) und in Augenbewegungen, deren Nachweis das Vorhandensein von Willkür und Bewusstsein ausschließen (roving eye movements[5]). Darüber hinaus deuten Fehlstellungen der Sehachse in Ruhe (Bulbusdeviationen) auf Läsionen im Bereich des Mesenzephalons und der Pons. Die Beurteilung der Okulomotorik ermöglicht demzufolge die Beurteilung kognitiver Restfunktionen sowie die Lokalisation der zugrunde liegenden Läsion.

Die Aufzeichnung der Augenbewegungen erfolgte zunächst unter Ruhebedingungen videographisch über mindestens 20 Minuten. Während der Stimulationsphasen (akustischer, visueller und taktiler Reiz) wurden die Augenbewegungen ebenfalls videographisch dokumentiert und sekundär ausgewertet. Bei einigen Patienten erfolgte zusätzlich eine videographische Analyse der Augenbewegungen über 24 Stunden im Rahmen von Langzeituntersuchungen (Polysomnographie). Dabei wurden die Augenstellung sowie Art und Ausmaß spontaner Augenbewegungen (Nystagmus, Sakkaden) beurteilt. Darüber hinaus wurde untersucht, ob unterschiedliche externe Stimuli (siehe oben) eine Änderung der Okulomotorik provozieren. Die aufgezeichneten Augenbewegungsmuster wurden mit bisher bekannten Arten von Augenbewegungen (roving eye movements, ping-pong gaze, alternating gaze deviation) verglichen.

Die Auslösbarkeit des optokinetischen Nystagmus (OKN) wurde durch eine Nystagmus-Trommel (Streifentrommel) für zwei unterschiedliche Frequenzen (1 Hz, 5 Hz) in die vier Hauptrichtungen (nach oben, nach unten, nach rechts und nach links) geprüft.

### 3.2 Der apparative Untersuchungsblock

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beurteilung sowohl klinischer als auch apparativer neurologischer Untersuchungsmethoden hinsichtlich ihres Wertes bei der Diagnose des APS (siehe Kapitel 2.7). Die apparative Untersuchung apallischer Patienten erfolgt mit folgender Zielstellung:

1. Die Ergebnisse der apparativen Untersuchungen sind neben den klinischen Untersuchungsbefunden Grundlage der Systematik typischer Befunde apallischer Patienten (siehe Kapitel 2.7)
2. Die verwendeten Methoden (evozierte Potentiale) ermöglichen die Beurteilung der Reizaufnahme und peripheren Reizverarbeitung durch die Untersuchung des peripheren Teils des Reizleitungssystems. Diese Befunde tragen wesentlich zur Interpretation der klinischen Befunde bei, da das Fehlen einer reizkorrelierten Reaktion bei gleichzeitigem Verlust der entsprechenden evozierten Potentiale nicht zweifelsfrei einer kognitiven Störung zugeordnet werden kann.

Die apparativen Untersuchungen wurden nur im Wachzustand der Patienten (definiert durch geöffnete Augen) durchgeführt. Den überwiegenden Anteil des technischen Untersuchungsblocks bildeten die Ableitung des Elektroenzephalogramms (EEG) und der evozierten Potentiale (EP). Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) konnte aufgrund fehlender Knochenfenster nur bei einem Teil der Patienten erfolgen.

| EEG    | SEP    | AEP    | VEP    | MEP   | TCD   |
|--------|--------|--------|--------|-------|-------|
| N = 13 | N = 13 | N = 12 | N = 10 | N = 5 | N = 9 |

**Tabelle 3 - 2** Zahl elektrophysiologisch untersuchter apallischer Patienten

#### 3.2.1 Elektroenzephalographie - EEG

Die Ableitung des EEG erfolgte nach internationalen Kriterien anhand des 10-20-Systems. Nach Lagerung der Patienten wurde zunächst für 20 Minuten ein EEG unter Ruhebedingungen abgeleitet. Danach erfolgte die Ableitung des EEG unter akustischer (Klingel), optischer (Stroboskop-Lampe) und taktiler Stimulation (Schmerzreiz). Die Visuelle Blockade Reaktion (VBR, Berger-Reaktion) wurde durch passives Öffnen und Schließen der Augen des Patienten simuliert. Die Auswertung der EEG-Ableitungen

erfolgte durch einen Arzt mit besonderer Erfahrung auf dem Gebiet des EEG anhand folgender prädefinierter Kriterien:

- **Grundrhythmus** – alpha, beta, delta, theta, isoelektrisch
- **Allgemeinveränderung** – leicht, leicht-mittel, mittel, mittelschwer, schwer
- **fokale Störung** – Lokalisation (10-20 System)
- **epilepsietypische Potentiale** – Lokalisation (10-20 System)
- **sensorielle Reagibilität** – nein, vegetativ, vegetativ und EEG
- **alternierende Aktivität**
- **intermittierend bilaterale Störung** – nein, leicht, mittel, schwer

### 3.2.2 Evozierte Potentiale - EP

Die Ableitung der evozierten Potentiale (EP) erfolgte unter Routinebedingungen im elektrophysiologischen Labor unserer Klinik. Die Messungen wurden jeweils bilateral durchgeführt. Zur Ableitung der **somatosensibel evozierten Potentiale** (SSEP) erfolgte die Stimulation des N. medianus im Bereich des Handgelenks, in die Auswertung wurden die Potentiale N13 (spinal) und N20 (kortikal) einbezogen.

Die Ableitung der **akustisch evozierten Potentiale** (AEP) erfolgte mittels akustischer Reizung (Klick) des Patienten über Kopfhörer. In die Auswertung wurden nur die frühen Komponenten der AEP einbezogen (Welle I bis VII) und die Ergebnisse in die Gruppen Normalbefund, Hirnstammstörung und Perzeptionsstörung unterteilt. Unter einer Hirnstammstörung wird dabei ein Fehlen bzw. eine Latenzverzögerung im Bereich der Potentiale III-V verstanden, deren Generatoren im Bereich des Nucleus cochlearis bis unterhalb des Olivenkomplexes angenommen werden. Eine Perzeptionsstörung wurde definiert als ein Ausfall bzw. eine Latenzverzögerung im Bereich der Potentiale I-II, was einer Läsion des VIII. Hirnnerven entspricht[28]. Bei einer Auswahl von drei Patienten wurde darüber hinaus versucht, späte AEP (P<sub>300</sub>) abzuleiten.

Die optische Reizung (**visuell evozierte Potentiale**, VEP) wurde durch eine LED-Brille vorgenommen, zur Beurteilung wurde die bilaterale Auslösbarkeit des kortikalen Potentials (P100) herangezogen.

Die **transkranielle Magnetstimulation** (motorisch evozierten Potentiale, MEP) wurden unter standardisierten Bedingungen im MEP-Labor unserer Klinik vorgenommen. Nach elektromagnetischer Reizung des Motor-Kortex erfolgte die Ableitung der MEP im Bereich des M. abductor digiti minimi.



### **3.2.3 Transkranielle Dopplersonographie - TCD**

Die TCD erfolgte mit der Frage, ob apallische Patienten nach optischer Stimulation einen vergleichbaren Blutflussanstieg zeigen wie gesunde Probanden. Die Untersuchung dieser neuro-vaskulären Kopplung erlaubt ebenso wie die der VEP eine Beurteilung der Erregbarkeit des okzipitalen Kortex. Darüber hinaus wurde untersucht, ob durch die VEP Befunde die TCD Ergebnisse zu verifizieren sind. Als Zeichen der neuro-vaskulären Kopplung wurde der Anstieg des Blutflusses infolge visueller Stimulation im Bereich der A. cerebri posterior (PCA) bestimmt. Der Blutfluss in der PCA wurde durch ein an einem Bügelsystem montierten Dopplerschallkopf aufgenommen. Die Differenz zwischen dem Mittelwert der Flussmaxima ( $V_{mean}$ ) während visueller Stimulation und dem Mittelwert der  $V_{mean}$  in Ruhe beschreibt das Ausmaß der stimulus-bedingten Blutflussgeschwindigkeitszunahme in der PCA. Bei gesunden Probanden wird unter visueller Stimulation eine Flussbeschleunigung von ca. 20% erwartet. (Normwert der Arbeitsgruppe Neurosonographie unserer Klinik).

Als Stimulus wurde eine LED-Brille verwendet, die mit einer Frequenz von 7 Hz Lichtimpulse aussendet. Das Reizparadigma umfasste 20 Episoden, bestehend aus 10 Sekunden Reizung, gefolgt von 10 Sekunden Ruhe.

Voraussetzung für die TCD Untersuchung ist ein schalldurchlässiges, temporoparietal gelegenes Knochenfenster. Bei älteren Patienten fehlt dieses Knochenfenster oftmals, so dass nicht von allen Patienten Untersuchungsergebnisse vorliegen.

### **3.3 Langzeituntersuchungen**

Die Langzeituntersuchungen dienen einerseits der Beurteilung des Schlaf-Wachrhythmus und andererseits dem Nachweis wiederkehrender EEG-Muster (zirkadiane Rhythmen). Im Einzelnen wurden anhand der Langzeituntersuchungen folgende Fragestellungen erörtert:

1. Nachweis eines Schlaf-Wach-Rhythmus, Quantifizierung der kumulativen Schlaf- und Wachzeit, Bewertung der Häufigkeit unterschiedlich langer Schlaf- und Wachphasen
2. Nachweis wiederkehrender motorischer Reaktionen sowie alternierender EEG-Aktivität, die Hinweis einer erhaltenen zerebralen Regulation sein könnten.

Die Langzeituntersuchungen umfassten neben der kontinuierlichen digitalen EEG- und EOG Aufzeichnung eine zeitsynchrone Videodokumentation des Patienten. Um mögliche vegetative Rhythmen nicht durch externe Zeitgeber zu beeinflussen, wurde während der Datenerfassung der Kontakt zum Patient auf notwendige medizinische Handlungen reduziert und diese im Einzelnen protokolliert.

Die Zustände Schlaf und Wachheit wurden aufgrund des Fehlens typischer EEG-Muster für Schlaf und Wachheit bei apallischen Patienten pragmatisch anhand des Lidschlusses definiert. Dabei wurde eine Schlafperiode immer dann angenommen, wenn die Augen für länger als eine Minute geschlossen blieben, der verbleibenden Zeit wurde Wachheit zugeordnet. Anhand der Videobänder wurden die Phasen offener (Wachheit) und geschlossener (Schlaf) Augen markiert und durch Lidschlussartefakte im EOG kontrolliert. Die Auswertung umfasst sowohl die Analyse der Gesamtschlaf- und Gesamtwachzeit apallischer Patienten wie auch die Spektralanalyse zeitlich unterschiedlicher Schlafepisoden.

## **4. Auswahl der Patienten**

### **4.1 Patientenrekrutierung**

Die Probanden dieser Untersuchungsreihe rekrutierten sich aus Patienten, die der Neurologischen Klinik der Charité mit der Verdachtsdiagnose - Apallisches Syndrom - konsekutiv zugewiesen wurden.

Darüber hinaus wurden in Vorbereitung der Studie alle medizinischen Einrichtungen in Berlin (Krankenhäuser, Pflegeheime, Rehabilitationskliniken) telefonisch kontaktiert und nach der Zahl apallischer Patienten befragt. Danach wurden alle Einrichtungen aufgesucht, die apallische Patienten pflegten oder behandelten und, nach Einverständnis des jeweiligen Betreuers, die Diagnose (APS) der entsprechenden Patienten anhand eines Kurzuntersuchungsbogens verifiziert. Bei Bestätigung der Diagnose APS oder bei deutlicher Diskrepanz zwischen klinischem Befund und dokumentierter Diagnose boten wir den Angehörigen bzw. den Betreuern die Übernahme der Patienten in unsere neurologische Klinik zur Diagnosesicherung, zur prognostischen Einschätzung und ggf. zur Therapie von Komplikationen an.

Da Patienten im APS per se nicht einwilligungsfähig sind, wurden die Ziele der Untersuchungsreihe, aber auch die möglichen Belastungen der Patienten mit den Angehörigen bzw. den gerichtlich bestellten Betreuern diskutiert und deren Einverständnis eingeholt. Zusätzlich wurde vor Beginn der Untersuchungsreihe ein Antrag an die Ethikkommission unserer Klinik gestellt und von dieser positiv beschieden. Den Zielen dieser Arbeit folgend (siehe Kapitel 2.7) wurden innerhalb der Untersuchungsreihe ausschließlich klinisch etablierte Untersuchungsmethoden angewendet. Studienspezifische Maßnahmen umfassten die Aufnahme der Patienten in unsere Klinik sowie die prospektive Auswertung der Untersuchungsbefunde.

Das Fehlen einheitlich akzeptierter Diagnosekriterien und die daraus resultierende Unsicherheit bei der Diagnose eines APS führte dazu, dass unserer Arbeitsgruppe bedeutend mehr Patienten vorgestellt als letztendlich in die Studie eingeschlossen wurden. Von den Patienten mit der Zuweisungsdiagnose – APS – wurden nur diejenigen für weitere Untersuchungen ausgewählt, die nach dem klinischen Untersuchungsblock (Tabelle 3 - 1) als „apallisch“ diagnostiziert wurden.

Nach der Eingangsuntersuchung wurden alle Patienten ein zweites Mal direkt oder anhand der Videoaufzeichnungen von einem im Umgang mit apallischen Patienten

erfahrenen Neurologen beurteilt, der daran anschließend über den endgültigen Einschluss des Patienten in die vorliegende Untersuchungsreihe bestimmte.

Im Rahmen der Untersuchungsreihe erfolgte eine Telefonvisite (Angaben von Angehörigen und von Pflegepersonal) ca. ein Jahr nach der stationären Untersuchung der Probanden zur Beurteilung des klinischen Verlaufs und zur wiederholten Überprüfung der Diagnose. Die klinischen und apparativen Untersuchungen der Probanden erfolgten in der Neurologischen Klinik der Charité.

#### **4.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie (Tabelle 4 - 1) resultieren aus einer umfangreichen Literaturrecherche (MedLine, WinSpis), die bis auf die Erstbeschreibung des APS durch Kretschmer im Jahr 1940 zurückgeht. Die Quellen dieser Literaturrecherche sind Fallbeschreibungen (case reports), überwiegend retrospektiv angelegten Studien und einige Übersichtsarbeiten, aus denen Informationen über die Phänomenologie, den klinischen Verlauf und Ergebnisse apparativer Untersuchungen des Apallischen Syndroms gewonnen wurden. Im Wesentlichen orientieren sich die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien an den Diagnosekriterien der Multi Society Task Force on PVS (MSTF) von 1994[11].

- Kein Anhalt für ein Erkennen von sich selbst oder der Umwelt
- Keine Möglichkeit zur Kommunikation
- Kein Anhalt für ein erhaltenes Sprachverständnis oder erhaltene Sprachproduktion
- Kein Nachweis einer anhaltenden, reproduzierbaren, sinnvollen oder willkürlichen Reaktion gegenüber visuellen, akustischen, taktilen oder schmerzhaften Reizen
- Blasen- und Darminkontinenz
- Unregelmäßiger, aber zyklischer Wechsel von Schlaf- und Wachphasen
- Keine optische Fixation, keine Augenfolgebewegungen (eye tracking) und keine Reaktion auf Drohgebärden

**Tabelle 4 - 1** Kriterien zur Diagnose des Apallischen Syndroms und zum Einschluss der Patienten in die Untersuchungsreihe (in Anlehnung an die MSTF[11])

### 4.3 Patientencharakteristik

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 24 Patienten rekrutiert und anhand des Protokolls klinisch untersucht. Die Auswertung dieser klinischen Daten bestätigte bei 16 Patienten (12 Männer und 4 Frauen) die Diagnose eines APS, woraufhin diese Patienten endgültig in die Studie eingeschlossen und weiter anhand des Studienprotokolls untersucht wurden (Tabelle 4 - 3). Die Altersverteilung der Patienten lag im Mittel bei 48 Jahren (22 bis 69 Jahre).

Die MSTF[11] fordert, dass der klinische Zustand des APS über mindestens 30 Tage unverändert persistiert, bevor mit ausreichender Sicherheit die Diagnose APS gestellt werden kann. Die notwendigen Daten über Beginn und Verlauf des Apallischen Syndroms wurden aus Epikrisen, den Angaben von Angehörigen und den Berichten der behandelnden Ärzte rekonstruiert.

Um beurteilen zu können, inwieweit die Dauer des Apallischen Syndroms Einfluss auf die Untersuchungsbefunde, den klinischen Verlauf oder die Prognose nimmt, wurden die Patienten anhand der Persistenz des Syndroms in drei Gruppen unterteilt (Tabelle 4 - 2). Die erste Gruppe besteht aus Patienten, bei denen das APS zum Zeitpunkt der Untersuchung weniger als 30 Tage andauerte. In der zweiten Gruppe sind Patienten zusammengefasst, bei denen das APS zwischen 30 Tagen und drei Monaten andauerte, in Gruppe 3 bestand das APS bereits länger als drei Monate.

|  |       |
|--|-------|
| <b>Gruppe 1</b><br>APS < ein Monat         | N = 4 |
| <b>Gruppe 2</b><br>APS ein bis drei Monate | N = 7 |
| <b>Gruppe 3</b><br>APS >drei Monate        | N = 5 |

**Tabelle 4 - 2** Differenzierung der Patienten nach der Dauer des APS

Eine weiteres klinisches Merkmal, das den Verlauf und die Befunde apallischer Patienten beeinflusst, ist die Ätiologie des Apallischen Syndroms[11]. In Ahnlehnung an bisherige Arbeiten[11] wurde zwischen einer hypoxischen / ischämischen und einer traumatischen Genese des Apallischen Syndroms unterschieden. Patienten, bei denen sich das APS infolge einer zerebralen Blutung entwickelte, wurden einer dritten Gruppe zugeordnet (Tabelle 4 - 3).

| Patient    |                                     | Diagnose              | Pathogenese                           | Ätiologie                |
|------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| Patient 3  | <input checked="" type="checkbox"/> | VS                    | <b>globale Ischämie</b><br>N = 9      | Myokardinfarkt           |
| Patient 7  | <input checked="" type="checkbox"/> | VS -                  |                                       | Kammerflimmern           |
| Patient 8  | <input checked="" type="checkbox"/> | PVS                   |                                       | Kammerflimmern           |
| Patient 10 | <input checked="" type="checkbox"/> | VS -                  |                                       | Myokardinfarkt           |
| Patient 13 | <input checked="" type="checkbox"/> | PVS                   |                                       | Asystolie                |
| Patient 16 | <input checked="" type="checkbox"/> | VS -                  |                                       | Hypotonie bei OP         |
| Patient 21 | <input checked="" type="checkbox"/> | PVS                   |                                       | Hyperglykämie            |
| Patient 22 | <input checked="" type="checkbox"/> | VS                    |                                       | Myokardinfarkt           |
| Patient 24 | <input checked="" type="checkbox"/> | PVS                   |                                       | Myokardinfarkt           |
| Patient 19 | <input type="checkbox"/>            | Akinetischer Mutismus |                                       | Kammerflimmern           |
| Patient 12 | <input type="checkbox"/>            | MCS                   |                                       | Kammerflimmern           |
| Patient 1  | <input type="checkbox"/>            | Akinetischer Mutismus |                                       | Kammerflimmern           |
| Patient 18 | <input type="checkbox"/>            | Locked-In Syndrom     | <b>fokale Ischämie</b>                | Basilarisverschuß        |
| Patient 6  | <input checked="" type="checkbox"/> | VS                    | <b>Hypoxie</b><br>N = 3               | ARDS                     |
| Patient 11 | <input checked="" type="checkbox"/> | PVS                   |                                       | Anaphylaxie              |
| Patient 15 | <input checked="" type="checkbox"/> | VS -                  |                                       | Lungenembolie            |
| Patient 25 | <input type="checkbox"/>            | MCS                   |                                       | Anaphylaxie              |
| Patient 20 | <input type="checkbox"/>            | Koma                  |                                       | Anaphylaxie              |
| Patient 2  | <input checked="" type="checkbox"/> | VS                    | <b>SHT</b><br>N = 2                   | SHT; SAB                 |
| Patient 5  | <input checked="" type="checkbox"/> | VS                    |                                       | SHT; SAB , Hirnödem      |
| Patient 4  | <input checked="" type="checkbox"/> | VS                    | <b>Blutung</b><br>N = 2               | hypertone Krise          |
| Patient 23 | <input checked="" type="checkbox"/> | VS                    |                                       | epidural / intrazerebral |
| Patient 14 | <input type="checkbox"/>            | Akinetischer Mutismus |                                       | hypertone Krise          |
| Patient 17 | <input type="checkbox"/>            | Akinetischer Mutismus | <b>intrakranielle Drucksteigerung</b> | Hydrocephalus occlusus   |

**Tabelle 4 - 3** Charakterisierung der Patienten anhand der Ätiologie, der Pathogenese und der Diagnose. (☒...Studieneinschluss; ☐...Studienausschluss; SHT: Schädel-Hirn Trauma; VS- = Dauer des APS < 1 Monat; VS = Dauer des APS 1 - 3 Monate; PVS = Dauer des APS > 3 Monate).

Da die Ein- und Ausschlusskriterien allein auf klinischen Kriterien beruhten, wurde zur Diagnosesicherung ca. 30 Monate (Min: 14; Max: 45 Monate) nach der Einschlussuntersuchung eine zweite Beurteilung der Patienten vorgenommen. Die dadurch gewonnenen Aussagen zum Verlauf des Syndroms sind in der Anlage für jeden Patienten dargestellt (Tabelle 9 - 1).

## **5. Ergebnisse der Untersuchung apallischer Patienten**

### **5.1 Ergebnisse der klinischen Untersuchungen**

Die Ergebnisse des klinischen Untersuchungsblocks beruhen auf Befunden von 13 Patienten im APS. Drei weitere Datensätze wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da die klinische Untersuchung bei diesen Patienten (ID 4, 5, 15) nicht vollständig durchgeführt werden konnte.

#### **5.1.1 Motorisches Profil ohne Stimulation**

Die folgenden Untersuchungsergebnisse wurden ausschließlich durch die Beobachtung der Patienten gewonnen. Zusammengefasst geben diese Untersuchungsergebnisse einen umfassenden Überblick über das Repertoire spontaner motorischer Aktivität apallischer Patienten. Die Befunde der einzelnen Patienten sind in Tabelle 5 – 2 wiedergegeben.

##### **5.1.1.1 Muskeltonus**

Den Hauptbefund bildet eine Muskeltonuserhöhung im Sinne einer Spastik (8/13 Patienten, 62%). Bei vier weiteren Patienten war eine generalisierte muskuläre Hypotonie nachweisbar. Ein Patient zeigte im Bereich der oberen Extremitäten eine Muskeltonuserhöhung im Sinne eines Rigors, an den unteren Extremitäten jedoch einen schlaffen Muskeltonus. Zwei Patienten zeigten lokalisiert Kontraktionen in Folge einer initial spastischen Parese.

Eine spastische Muskeltonuserhöhung bestand häufiger bei Patienten mit einem lang andauernden APS (Spastik: Median 90 Tage im APS; schlaffer Tonus: Median 20 Tage im APS).

##### **5.1.1.2 Lage und Haltung**

Eine Beugehaltung (Beugespastik) der oberen und unteren Extremitäten stellte den Hauptbefund bei den untersuchten Patienten dar (8 von 13 Patienten). Deutlich seltener, bei nur fünf der 13 Patienten (38%), lag das Bild einer Dekortikationshaltung vor, das durch eine Beugung der oberen Extremitäten und Streckung der unteren Extremitäten gekennzeichnet ist. Das Auftreten einer Dekortikationshaltung korrelierte weder mit der Ätiologie noch mit der Dauer ( $p = 0,6$ ) des APS. Eine Dezerebrationshaltung mit Streckung im Bereich der oberen und unteren Extremitäten wurde bei keinem Patienten beobachtet.

### **5.1.1.3 Spontanmotorik**

Bei der Untersuchung des motorischen Profils der Patienten wurde zwischen segmentalen (Bewegung einer Extremität) und komplexen Bewegungen (Bewegungen mehrerer Extremitäten, Rumpfbewegung) unterschieden. Die Beurteilung des motorischen Profils erfolgte ausschließlich im Wachzustand der Patienten.

Das Repertoire spontaner segmentaler Bewegungen ist intraindividuell gering, variiert aber zwischen einzelnen apallischen Patienten deutlich. Die dokumentierten Bewegungsmuster sind weder zielgerichtet noch stehen sie in Bezug zur Umgebung (stereotype Bewegungsmuster). Weiterhin sind diese Bewegungen überwiegend auf das Gesicht und den Kopfbereich begrenzt. Im Einzelnen wurden folgende Bewegungselemente beobachtet:

|  |        |
|--|--------|
| - Schmatzen, Grimassieren                    | N = 10 |
| - Kaubewegungen                              | N = 7  |
| - Lidschluss                                 | N = 5  |
| - Gähnen                                     | N = 3  |
| - Schlucken                                  | N = 3  |
| - Kopfdrehung                                | N = 3  |
| - Bewegung im Bereich der oberen Extremität  | N = 4  |
| - Bewegung im Bereich der unteren Extremität | N = 8  |

Komplexe Bewegungsmuster wie zum Beispiel Dreh- oder Wälzbewegungen wurden bei keinem Patienten beobachtet. Das Fehlen jeglicher motorischer Aktivität war bei keinem apallischen Patienten zu beobachten, wenngleich ein Patient (ID 21) während des Beobachtungszeitraums ausschließlich Grimassieren als Ausdruck spontaner Motorik zeigte. Nach Applikation eines schmerzhaften Stimulus waren auch bei diesem Patienten ausgeprägtere motorische Reaktionen nachweisbar.

### **5.1.2 Motorisches Profil unter Stimulation**

Die im Folgenden beschriebenen motorischen Phänomene waren jeweils erst nach externer Stimulation der Patienten zu beobachten. Die unterschiedlichen motorischen Reaktionen wurden quantitativ und qualitativ bewertet.



#### 5.1.2.1 Auslösbarkeit motorischer Reaktionen und Weckreaktion

Alle untersuchten Patienten zeigten in Folge externer Stimulation motorische Aktivität. Diese motorischen Reaktionen waren auch dann zu provozieren, wenn sich die Patienten zu Beginn der Untersuchung im Schlafzustand befanden (definiert als Augen geschlossen für mindestens 30 Minuten). Bei allen Patienten war demnach eine Weckreaktion zu provozieren und so eine Abgrenzung zum Koma möglich.

#### 5.1.2.2 Reizqualität

Sowohl die Auslösbarkeit als auch das Ausmaß der motorischen Reaktionen waren nicht nur von der Reizintensität (Quantität) sondern auch von der Stimulusqualität abhängig (Tabelle 5 - 1). Während durch visuelle und akustische Reize nur minimale Bewegungen im Gesichtsbereich provoziert wurden, führten schmerzhaft stimuli auch zu Bewegungen des Kopfes und der Extremitäten apallischer Patienten.

| Stimulusqualität                                   |           |             |
|--|-----------|-------------|
| visuell  | akustisch | Schmerzreiz |
| 3 / 13   | 6 / 13    | 13 / 13     |
| Zahl der Patienten mit reizkorrelierten Reaktionen |           |             |

**Tabelle 5 - 1** Einfluss der Stimulusqualität auf reizkorrelierte motorische Reaktionen apallischer Patienten

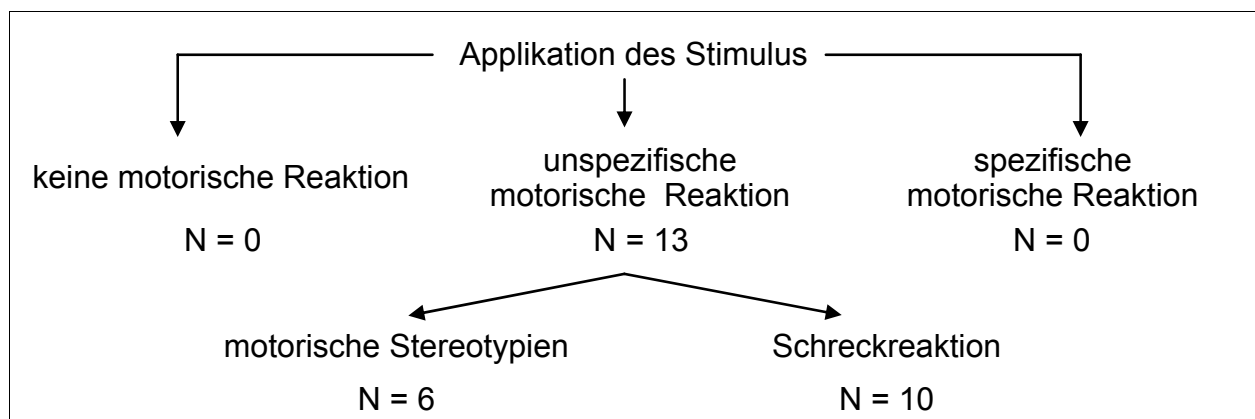
#### 5.1.2.3 Charakteristik der motorischen Reaktionen

Die motorischen Reaktionen apallischer Patienten wurden darüber hinaus hinsichtlich der Komplexität und des Bezugs zum applizierten Reiz klassifiziert (Abbildung 5 - 1).

Unter **motorischen Stereotypien** werden abnorme Bewegungselemente verstanden, die sich kontinuierlich und in gleicher Form wiederholen und häufig bei Schizophrenie oder mentaler Retardierung angetroffen werden[29]. Am häufigsten wurden folgende Stereotypien dokumentiert: Grimassieren, Kauen, langsame Blickwendung und Kopfdrehung.

Als **Schreckreaktion** (startle) wird eine abnorme abrupte Muskeltonuszunahme infolge synchronisierter, meist bilateraler proximaler Muskelkontraktionen bezeichnet, die durch plötzlich auftretende Reize ausgelöst werden[29]. Diese startle Reaktionen sind von nur kurzer Dauer und treten im Gegensatz zu Stereotypien nicht spontan ohne externe / interne Stimulation auf. Beobachtet wurden: Lidschluss und paroxysmale, generalisierte Muskeltonussteigerungen.

Als **spezifische motorische Reaktion** werden in dieser Arbeit reproduzierbare motorische Reaktionen angesehen, die in Abhängigkeit von der Art des applizierten Stimulus variieren (Zuwendung bei Ansprache von rechts / links; gezielte Abwehr). Zwei Patienten (ID 3, 10) zeigten motorische Muster, die abhängig vom Ort der Stimulation unterschiedlich ausfielen (Kopfdrehung nach ipsilateral - ID 10; Kopfdrehung nach kontralateral - ID 3). Bei beiden Patienten entwickelte sich das APS auf der Grundlage einer globalen Ischämie und bei beiden Patienten bestand das APS erst seit wenigen Tagen (20 Tage ID 10; 31 Tage ID 3). Im weiteren Verlauf verstarb ID 10, ID 3 verblieb im APS. Bei keinem der untersuchten Patienten wurde eine gerichtete motorische Reaktion im Sinne einer gezielten Abwehr durch die externe Stimulation provoziert.



**Abbildung 5 - 1** Charakteristik motorischer Reaktionen apallischer Patienten

### 5.1.3 Primitivreflexe

Zur Beurteilung der Primitivreflexe wurden der Saug- und Greifreflex untersucht. Bei fünf Patienten ließen sich derartige Enthemmungsphänomene provozieren, wobei der Saugreflex (N=5) deutlich häufiger als der Greifreflex (N=1) auszulösen war. Es konnte keine Abhängigkeit zwischen dem Auftreten der Primitivreflexe und der Dauer oder der Ätiologie des APS nachgewiesen werden.

| ID | Ätiologie / Diagnose | Haltung / Tonus        | Primitiv-reflexe          | spontane Motorik   | Motorik unter Stimulation                           |
|----|----------------------|------------------------|---------------------------|--|---|
| 7  | Ischämie VS-         | Beugung schlaff        | fehlt                     | Kauen, Kopfdrehung, Beinbewegung                         | SR: Grimassieren                                    |
| 10 | Ischämie VS-         | Beugung schlaff        | fehlt                     | Schmatzen, Gähnen, Kauen, Arm- / Beinbewegung            | VR: Augenöffnen<br>SR: Kopfdrehung nach ipsilateral |
| 16 | Ischämie VS-         | Beugung Rigor          | fehlt                     | Gähnen, Schmatzen, Schlucken, beugt Hüfte, hebt Schulter | SR: Grimassieren                                    |
| 2  | SHT VS               | Beugung schlaff        | Saugreflex<br>Greifreflex | bewegt Zunge, Myoklonien                                 | SR: Spastik ++, Grimassieren                        |
| 3  | Ischämie VS          | Dekortikation Spastik  | Saugreflex                | Kauen, Kopfdrehung, Beinbewegung                         | SR: Kopfdrehung nach kontralateral                  |
| 6  | Hypoxie VS           | Beugung Spastik        | fehlt                     | Gähnen, grimassieren, Beinbewegung                       | AR: Augenöffnen<br>SR: Augenöffnen, Grimassieren    |
| 22 | Ischämie VS          | Beugung schlaff        | fehlt                     | Lidbewegung, in Hals und Rumpf Myoklonien                | AR: startle Myoklonus<br>SR: Grimassieren           |
| 23 | Blutung VS           | Dekortikation Spastik  | Saugreflex                | Kauen, Schlucken, Beinbewegung links                     | SR: Kopfdrehung nach rechts                         |
| 8  | Ischämie PVS         | Dekortikation Spastik  | Saugreflex                | Kauen, Husten, Schmatzen, grimassiert                    | AR: Lidschluss<br>SR: beugt Knie / Hüfte            |
| 11 | Anaphylaxie PVS      | Beugung Spastik distal | fehlt                     | beugt UE, OE; Kauen, Lidschluss                          | AR: Lidschluss<br>SR: Kopf- und Blickwendung        |
| 13 | Ischämie PVS         | Dekortikation Spastik  | Saugreflex                | Lidschluss. Kau- und Beinbewegungen                      | AR, VR: Lidschluss<br>SR: streckt UE, beugt OE      |
| 21 | Ischämie PVS         | Dekortikation Spastik  | fehlt                     | Grimassiert  | SR: Weinen, Grimassieren                            |
| 24 | Ischämie PVS         | Beugung Spastik        | fehlt                     | Kauen, Lidschluss  | SR: Kauen, hebt Kopf, beugt UE                      |

**Tabelle 5 – 2** Motorprofile apallischer Patienten (VR= visueller Reiz; AR = akustischer Reiz; SR = Schmerzreiz; UE = untere Extremität; OE = obere Extremität)

#### 5.1.4 Okulomotorik im Apallischen Syndrom

Die Aufzeichnung der Augenbewegungen erfolgte bei 13 der 16 eingeschlossenen Patienten videographisch über mindestens 20 Minuten. Drei Patienten wurden in einer auswärtigen Klinik untersucht, in der die Videodokumentation der Augenbewegungen nicht möglich war. Bei fünf der 13 Patienten wurden zusätzlich Langzeituntersuchungen durchgeführt (Polysomnographie), die eine videographische Analyse der Augenbewegungen über 24 Stunden ermöglichte. Die Befunde der einzelnen Untersuchungen zur Okulomotorik sind in Tabelle 5 - 3 zusammengestellt. Folgende Arten von Augenbewegungen wurden während des Untersuchungszeitraums beobachtet:

- **intermittierende divergente Augenbewegung**  
Drei der 13 Patienten (23 %) zeigten bei spontanen Augenbewegungen intermittierend eine divergente Stellung der Sehachsen.
- **horizontale konjugierte Augenbewegungen in Ruhe**  
Zwölf der 13 untersuchten Patienten (93%) zeigten in Ruhe alternierende, konjugierte horizontale Augenbewegungen. In Abhängigkeit von der Geschwindigkeit werden in der Literatur diese Augenbewegungen als ping-pong gaze[30] (Blickdeviationen alternieren innerhalb weniger Sekunden) oder als periodic alternating gaze deviation [31] (innerhalb von Minuten alternierende Blickdeviationen) bezeichnet.
- **schwimmende Augenbewegungen** (roving eye movements)  
Vier der 13 (30%) Patienten zeigten ein langsames, überwiegend horizontales Gleiten der Augen ohne die Fixation eines Zielpunktes. Bei drei dieser vier Patienten erfolgten diese roving eye movements in Form konjugierter Augenbewegungen (assoziierter Augenabweichungen), ein Patient (ID 11) zeigte intermittierend auch dissoziierte schwimmende Augenbewegungen.
- **Sakkaden**  
Das Auftreten von Willkürsakkaden (intentional guided / memory guided saccades) schließt ein APS definitionsgemäß aus, da diese Art von Augenbewegungen kognitive Fähigkeiten voraussetzen. Der Proband muss zu einem Objekt schauen „wollen“ bzw. sich an die Präsenz und die Lokalisation eines optischen Zieles „erinnern“. Kein Patient, der innerhalb der Studie untersucht wurde, zeigte diese Art Augenbewegungen. Sakkaden, die

reflektorisch als Antwort auf einen externen Reiz generiert werden (reflexive guided saccades), waren ebenfalls bei keinem Patienten durch die im Protokoll festgelegten Stimuli zu provozieren.

- **Optokinetischer Nystagmus (OKN)**

Bei keinem der untersuchten apallischen Patienten war ein optokinetischer Nystagmus auslösbar.

| ID | Etiologie        | Diagnose | Stellung   | spontane Augenbewegung                | Sakkaden spontan / nach Reiz | OKN   |
|----|------------------|----------|------------|---------------------------------------|------------------------------|-------|
| 7  | globale Ischämie | VS -     | konvergent | ping-pong gaze                        | fehlt / fehlt                | fehlt |
| 10 | globale Ischämie | VS -     | konvergent | ping-pong gaze / roving eye movements | fehlt / fehlt                | fehlt |
| 16 | globale Ischämie | VS -     | konvergent | ping-pong gaze / roving eye movements | fehlt / fehlt                | fehlt |
| 2  | SHT              | VS       | konvergent | ping-pong gaze                        | fehlt / fehlt                | fehlt |
| 3  | globale Ischämie | VS       | divergent  | ping-pong gaze                        | fehlt / fehlt                | fehlt |
| 6  | Hypoxie          | VS       | konvergent | ping-pong gaze                        | fehlt / fehlt                | fehlt |
| 22 | globale Ischämie | VS       | konvergent | roving eye movements                  | fehlt / fehlt                | fehlt |
| 23 | Blutung          | VS       | konvergent | ping-pong gaze                        | fehlt / fehlt                | fehlt |
| 8  | globale Ischämie | PVS      | konvergent | ping-pong gaze                        | fehlt / fehlt                | fehlt |
| 11 | Anaphylaxie      | PVS      | divergent  | ping-pong gaze / roving eye movements | fehlt / fehlt                | fehlt |
| 13 | globale Ischämie | PVS      | konvergent | ping-pong gaze                        | fehlt / fehlt                | fehlt |
| 21 | globale Ischämie | PVS      | divergent  | ping-pong gaze                        | fehlt / fehlt                | fehlt |
| 24 | globale Ischämie | PVS      | konvergent | ping-pong gaze                        | fehlt / fehlt                | fehlt |

**Tabelle 5 – 3** Augenstellung und Augenbewegung apallischer Patienten in Ruhe und nach akustischer, visueller und sensibler Stimulation. (OKN – Optokinetischer Nystagmus)

### **5.1.5 Habituation apallischer Patienten**

Das Fehlen der Habituation stellte den Hauptbefund in der untersuchten Patientengruppe dar. Bei neun der 13 Patienten (69%) wurde weder bei akustischer Stimulation noch bei der Glabellareaktion ein Habituierten des reflektorischen Lidschlusses beobachtet.

Alle Patienten, die keine Habituation des reflektorischen Lidschlusses nach akustischer und taktiler Stimulation zeigten, verblieben bis zur Nachuntersuchung (Mittel: 921 Tage) im Apallischen Syndrom. Drei Patienten dieser Gruppe verstarben während der Nachbeobachtungszeit im APS (1414, 117 und 21 Tage nach der Untersuchung) ohne eine Verbesserung des klinischen Zustandes zu erreichen.

Bei einem Patienten (ID 11) verminderte sich zwar das Ausmaß der Lidreaktion infolge akustischer Reizung, allerdings in einem viel geringeren Ausmaß, als es bei gesunden Probanden zu beobachten ist (vgl. Zametkin 1979[32]). Ein vollständiges Sistieren der Lidreaktion war auch bei diesem Patienten unter keinem der verwendeten Stimulationsparadigmen zu beobachten. Dieser Patient verblieb ebenfalls bis zur Nachuntersuchung (2 Jahre, 250 Tage) im Apallischen Syndrom.

Ein weiterer Patient (ID 6) habituierte vollständig infolge akustischer Reizung, zeigte jedoch kein Nachlassen der Lidreaktion im Glabella Versuch. Dieser Patient befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung seit 71 Tagen in einem hypoxisch bedingten Apallischen Syndrom. Nach weiteren 44 Tagen im Apallischen Syndrom entwickelte der Patient erste Zeichen kognitiven Verhaltens (eye tracking), wodurch das Ende der apallischen Phase angezeigt wurde. Die Untersuchung nach ca. drei Jahren zeigte einen Patienten im Minimal Consciousness State (MCS) mit einer gleichzeitig bestehenden okzipitalen Blindheit. Er ist in der Lage einfache Wortgruppen zu sprechen, eine Körperkontrolle wurde jedoch nicht erreicht. Der Patient ist auch weiterhin vollständig auf die Hilfe einer Pflegeperson angewiesen.

Bei zwei Patienten (ID 16, 22) ließen sich durch akustische Reize keine motorischen Reaktionen hervorrufen, so dass die Habituation hinsichtlich akustischer Reize nicht überprüft werden konnte. Diese Patienten zeigten bei regelrechter Auslösbarkeit keine Habituation des Glabellareflexes.

| ID | Etiologie        | Diagnose | Glabella          | akustischer Reiz |
|----|------------------|----------|-------------------|------------------|
| 7  | globale Ischämie | VS -     | keine Habituation |                  |
| 10 | globale Ischämie | VS -     |                   |                  |
| 2  | SHT              | VS       |                   |                  |
| 3  | globale Ischämie | VS       |                   |                  |
| 23 | Blutung          | VS       |                   |                  |
| 8  | globale Ischämie | PVS      |                   |                  |
| 13 | globale Ischämie | PVS      |                   |                  |
| 21 | globale Ischämie | PVS      |                   |                  |
| 24 | globale Ischämie | PVS      |                   |                  |
| 6  | Hypoxie          | VS       | k. H.             | Habituation      |
| 11 | Anaphylaxie      | PVS      | k. H.             | unvollständig    |
| 16 | globale Ischämie | VS -     | k. H.             | keine Reaktion   |
| 22 | globale Ischämie | VS       |                   |                  |

**Tabelle 5 – 4** Habituation der Lidreaktion nach taktiler Reizung der Glabella Region und nach akustischer Reizung. (k.H. – keine Habituation; keine Reaktion – keine reflektorische Lidreaktion infolge akustischer Stimulation)

## 5.2 Ergebnisse der apparativen Untersuchungen

Zur Auswertung wurden die Daten von 12 Patienten herangezogen. Die Ableitung der elektrophysiologischen Parameter war bei den Patienten ID 15 und 16 aufgrund starker motorischer Unruhe nicht möglich. Zwei weitere Patienten (ID 4, 5) wurden außerhalb unserer Klinik untersucht, wo nicht die Möglichkeit einer EEG- und EP-Ableitung bestand. Die EEG-Befunde der einzelnen Patienten sind in Tabelle 5 - 5, die erhobenen EP-Befunde in Tabelle 5 - 6 zusammengefasst.

### 5.2.1 Elektroenzephalographische Untersuchung apallischer Patienten

#### Grundrhythmus

In allen abgeleiteten EEG-Kurven war eine elektrische Aktivität nachweisbar, ein isoelektrisches EEG-Muster wurde bei keinem Patienten beobachtet. Ein vollkommen physiologisches EEG-Muster war ebenso wenig nachweisbar, alle Patienten zeigten

deutliche pathologische EEG-Veränderungen, wie die Dominanz niederfrequenter Wellen, meist im delta- oder theta-Bereich sowie eine Niedervoltage.

### **Allgemeinveränderungen, Foci, erhöhte zerebrale Erregbarkeit**

In allen EEG-Ableitungen fanden sich diffuse Störungen der zerebralen elektrischen Aktivität im Sinne von Allgemeinveränderungen. Sieben Patienten zeigten darüber hinaus eine fokale Erregbarkeitssteigerung. Bei fünf der sieben Patienten entsprach diese fokale Aktivitätssteigerung epilepsietypischen Potentialen. Motorische Entäußerungen im Sinne von Anfallsäquivalenten waren allerdings zu keiner Zeit bei keinem Patienten klinisch nachweisbar. Darüber hinaus bestand keine Korrelation zwischen der Ätiologie des APS (traumatische vs. hypoxisch/ ischämische Läsion) und der Verteilung der Erregbarkeitssteigerung (fokal / diffus).

### **Reagibilität des EEG infolge externer Stimulation**

Bei zwei der 12 untersuchten Patienten (ID 6; ID 11) wurde durch die externe Stimulation eine Veränderung des EEG-Signals provoziert. Während Patient ID 6 im weiteren Verlauf wieder kognitive Leistungen entwickelte, verblieb Patient ID 11 im APS (Tabelle 6 - 4). Zehn Patienten zeigten als Antwort auf die externe Stimulation motorische Reaktionen wie Bulbusbewegungen (Elektrookulogramm - EOG) und Kontraktionen der mimischen Muskulatur (Elektromyogramm - EMG; abgeleitet vom M. masseter) oder Änderungen vegetativer Parameter (Herzfrequenz).

Bei zwei Patienten (ID 23; ID 2) wurde durch die externe Stimulation weder eine Änderung des EEG-Signals provoziert, noch waren vegetative- (Herzfrequenz) oder motorische Reaktionen (Lid-, Extremitätenbewegungen) infolge der Stimulation nachweisbar.

### **Alternierende EEG-Aktivität**

Um alternierende EEG-Muster nachzuweisen, erfolgte eine Spektralanalyse des EEG (Fourier-Transformation). Eine rhythmische EEG-Aktivität, deren Bedeutung Gegenstand einer weiterführenden Arbeit sein wird, wurde bei acht Patienten beobachtet.



| ID | Ätiologie   | Diagnose | Grundrhythmus | Reaktivität |         |     | diffus          | EEG Pathologie        |  |           | alternierende Aktivität |
|----|-------------|----------|---------------|-------------|---------|-----|-----------------|-----------------------|--|-----------|-------------------------|
|    |             |          |               | vegetativ   | EOG/EMG | EEG |                 | fokal                 | epileptisch                            | bilateral |                         |
| 7  | Ischämie    | VS -     | theta         | ✓           | ✓       | –   | mittel          | F7                    | F7                                     | –         | ✓                       |
| 10 | Ischämie    | VS -     | theta         | ✓           | ✓       | –   | leicht - mittel | nein                  | nein                                   | –         | –                       |
| 23 | Blutung     | VS       | n.d.          | –           | –       | –   | mittel - schwer | T3 T1                 | nein                                   | ✓         | ✓                       |
| 22 | Ischämie    | VS       | n.d.          | ✓           | ✓       | –   | leicht - mittel | nein                  | nein                                   | ✓         | ✓                       |
| 3  | Ischämie    | VS       | theta         | ✓           | ✓       | –   | leicht - mittel | nein                  | nein                                   | ✓         | ✓                       |
| 2  | SHT         | VS       | theta-delta   | –           | –       | –   | schwer          | F8 F4 T4              | generalisiert<br>steile Potentiale     | –         | ✓                       |
| 6  | Hypoxie     | VS       | theta-delta   | ✓           | ✓       | ✓   | mittel          | F7                    | nein                                   | –         | –                       |
| 21 | Ischämie    | PVS      | theta         | –           | –       | –   | n.d.            | n.d.                  | n.d.                                   | n.d.      | n.d.                    |
| 13 | Ischämie    | PVS      | n.d.          | ✓           | ✓       | –   | leicht - mittel | T3 T5                 | T3 T5<br>generalisiert                 | ✓         | ✓                       |
| 8  | Ischämie    | PVS      | theta         | ✓           | ✓       | –   | leicht - mittel | nein                  | nein                                   | –         | –                       |
| 24 | Ischämie    | PVS      | theta-delta   | ✓           | ✓       | –   | mittel          | F7 F3 T1<br>F4 Fz     | F7 F3 T1 F4 Fz                         | ✓         | ✓                       |
| 11 | Anaphylaxie | PVS      | n.d.          | ✓           | ✓       | ✓   | mittel - schwer | T3 T5 T1<br>F8 T2 T4d | F8 T2 T4<br>generalisiert<br>bilateral | ✓         | ✓                       |

**Tabelle 5 - 5 EEG-Befunde apallischer Patienten**

## **5.2.2 Evozierte Potentiale bei Patienten im APS (EP)**

### **5.2.2.1 Somatosensibel evozierte Potentiale - SEP**

Den Hauptbefund nach somatosensibler Reizung stellt eine Dekonnektierung sensibler afferenter Bahnen dar. Ein Ausfall der kortikalen SEP-Komponente (N20) war bei neun Patienten nachweisbar. Bei drei Patienten bestand neben dem Ausfall der N20 auch eine Schädigung der peripher abzuleitenden Potentiale (N13). Physiologische periphere und kortikale SEP waren ausschließlich bei zwei Patienten (ID 3, 8) ableitbar.

### **5.2.2.2 Akustisch evozierte Potentiale - AEP**

Die Auslösbarkeit der unterschiedlichen akustisch evozierten Potentiale ist innerhalb der Patientengruppe sehr variabel. Von elf untersuchten Patienten zeigten fünf eine Störung der Wellen III bis V, deren Generatoren im Bereich des Nucleus cochlearis bis unterhalb des Olivenkomplexes ipsilateral liegen. Eine Störung in diesem Bereich wird als Ausdruck einer Hirnstammaffektion gewertet[28]. Bei zwei weiteren Patienten bestand ein Verlust der Welle I/II, was einer Perzeptionsstörung im Bereich des VIII. Hirnnerven entspricht. Demgegenüber lagen bei nahezu einem Drittel der Patienten (4 von 11) die Latenzen und Amplituden der AEP im Normbereich. Da die erhobenen Potentiale sehr frühe Potentiale darstellen (FAEP, BAEP), kann keine Aussage über die funktionale Integrität der weiteren kortikalen Verarbeitung akustischer Signale getroffen werden. Um Einsicht in die Verarbeitung akustischer Signale zu erhalten, die in Arealen proximal des Hirnstamm liegen, wurden bei drei Patienten (ID 11, 22 und 24) zusätzlich späte AEP (P<sub>300</sub>) abgeleitet. Bei keinem dieser Patienten war eine P<sub>300</sub> ableitbar (siehe Tabelle 6 - 9).

| ID | Etiologie   | Diagnose | SEP                      |                             |                                | normal | AEP<br>Hirnstamm-<br>störung | Perceptions<br>störung | VEP    |           |
|----|-------------|----------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------|------------------------------|------------------------|--------|-----------|
|    |             |          | N13 normal<br>N20 normal | N13 normal<br>N20 erloschen | N13 erloschen<br>N20 erloschen |        |                              |                        | normal | erloschen |
| 7  | Ischämie    | VS -     |                          | ✓                           |                                | ✓      |                              |                        | n.d.   | n.d.      |
| 10 | Ischämie    | VS -     |                          | ✓                           |                                | ✓      |                              |                        |        | ✓         |
| 22 | Ischämie    | VS       |                          | links                       | rechts                         |        |                              | ✓                      | rechts | links     |
| 3  | Ischämie    | VS       | ✓                        |                             |                                |        |                              | ✓                      |        | ✓         |
| 2  | SHT         | VS       |                          | ✓                           |                                |        | ✓                            |                        |        | ✓         |
| 6  | Hypoxie     | VS       |                          | ✓                           |                                | ✓      |                              |                        |        | ✓         |
| 21 | Ischämie    | PVS      |                          |                             | ✓                              | ✓      |                              |                        | n.d.   | n.d.      |
| 13 | Ischämie    | PVS      |                          | ✓                           |                                |        | ✓                            |                        | n.d.   | n.d.      |
| 8  | Ischämie    | PVS      | ✓                        |                             |                                |        | ✓                            |                        |        | ✓         |
| 24 | Ischämie    | PVS      |                          |                             | ✓                              |        | ✓                            |                        | ✓      |           |
| 11 | Anaphylaxie | PVS      |                          | ✓                           |                                |        | ✓                            |                        |        | ✓         |

**Tabelle 5 - 6** SEP, AEP und VEP Befunde apallischer Patienten. Innerhalb der SEP wurde zwischen peripheren Störungen (N13) und zentralen Störungen (N20) unterschieden. Der Verlust der AEP Wellen I – III entspricht einer Perzeptionsstörung. Als Hirnstammstörung wurde der Verlust der Welle V oder der Interpeaklatenz III – V gewertet. Bei den VEP wurde ausschließlich die Auslösbarkeit der Welle P100 beurteilt. (n.d. – Untersuchung nicht auswertbar)

### 5.2.2.3 Visuell evozierte Potentiale - VEP

Zur Auswertung der visuell evozierten Potentiale standen die Befunde von acht apallischen Patienten zur Verfügung. Auch in dieser Untersuchung stellte das Fehlen der kortikalen Reizantwort (P100) den Hauptbefund dar. Ein Patient (ID 22) zeigte zumindest unilateral eine physiologische VEP Antwort (P100), kontralateral dazu konnte allerdings ebenfalls kein Potential abgeleitet werden. Ein weiterer Patient (ID 24) zeigte bis auf eine leichte Amplitudenminderung physiologische visuell evozierte Potentiale. Der Versuch, den VEP Befund durch den Nachweis einer neuro-vaskulären Kopplung (Blutflusssteigerung im TCD nach visueller Stimulation) zu verifizieren, konnte auf Grund eines fehlenden Knochenfensters bei diesem Patienten nicht durchgeführt werden. Die klinische Entwicklung beider Patienten ist in Tabelle 6 - 9 dargestellt.

### 5.3 Langzeituntersuchung von Patienten im APS

Langzeituntersuchungen wurden an fünf Patienten vorgenommen. Die klinischen Charakteristika dieser Patienten sind in Tabelle 5 - 7 dargestellt. Die Patienten wurden im Mittel einen Tag und 22 Stunden (mean: 2791 min; Min: 2571 min; Max: 3214 min) elektrophysiologisch und videographisch abgeleitet, so dass für jeden Patienten Daten von mindestens 24 Stunden (1440 min) zur Auswertung zur Verfügung standen. Die Analyse der Zeit, in der die Patienten die Augen offen oder geschlossen hielten, erlaubt in grober Näherung eine Aussage über den Schlaf-Wachrhythmus dieser Patienten.

| ID | Etiologie          | Diagnose | Augen offen<br>[Minuten / %] | Augen geschlossen<br>[Minuten / %] |
|----|--------------------|----------|------------------------------|------------------------------------|
| 11 | <b>Anaphylaxie</b> | PVS      | 1009 / 70                    | 431 / 30                           |
| 13 | <b>Ischämie</b>    | PVS      | 572 / 40                     | 868 / 60                           |
| 22 | <b>Ischämie</b>    | VS       | 1192 / 83                    | 248 / 17                           |
| 23 | <b>Blutung</b>     | VS       | 1088 / 76                    | 352 / 24                           |
| 24 | <b>Ischämie</b>    | PVS      | 1168 / 81                    | 272 / 19                           |

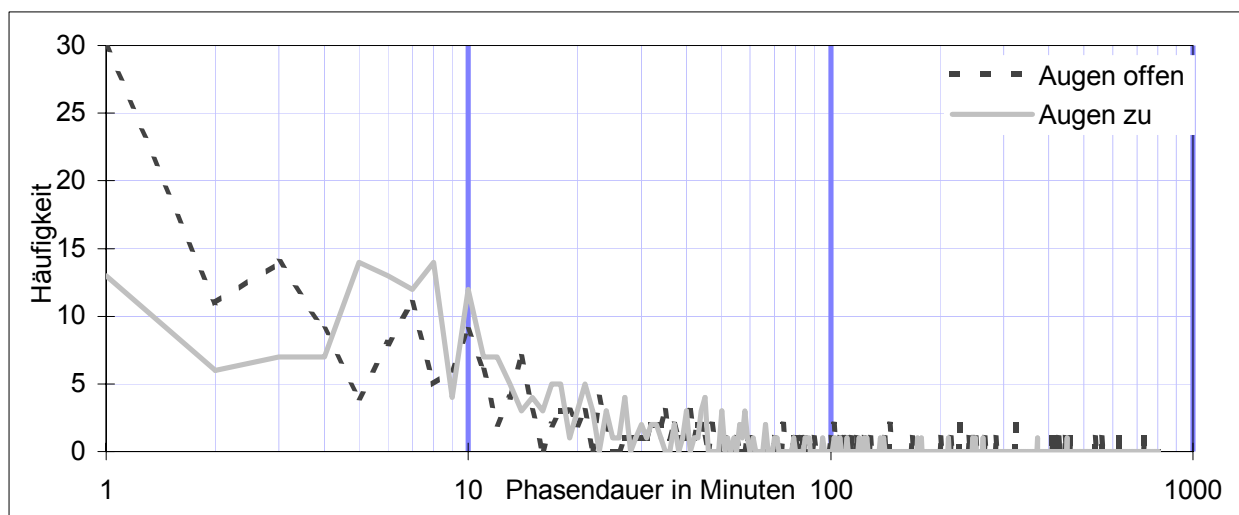
**Tabelle 5 - 7** Verteilung von Wachheit und Schlaf bei apallischen Patienten innerhalb eines 24-Stunden-Intervalls

### 5.3.1 Gesamtschlafzeit

Das in Tabelle 5 - 7 angegebene Verhältnis der Dauer offener und geschlossener Augen bezieht sich auf ein 24-Stunden-Intervall. Die pragmatische Festlegung der Schlafphase, durch die ein Patient auch in kurzen Phasen (1-5 min.) mit geschlossenen Augen als im Schlafzustand befindlich in die Auswertung einbezogen wurde, führt zur Messung einer Schlafdauer, die höher liegt als die tatsächliche Schlafdauer (systematischer Fehler). Trotz dieser Einschränkung ist die kumulative Schlafdauer apallischer Patienten im Vergleich zu gesunden Erwachsenen (ca. 7 Stunden/die) deutlich verkürzt. Patient ID 13 zeigt als einziger eine Umkehrung des Schlaf-Wach-Verhältnisses mit einer längeren kumulativen Schlaf- als Wachphase.

### 5.3.2 Schlaf- / Wachrhythmus

Die Analyse der Schlafperioden zeigt eine deutliche Fragmentierung des Schlags bei apallischen Patienten. Im Mittel wechselten die Patienten innerhalb von 24 Stunden 16-mal zwischen Wachheit und Schlaf. Diese Fragmentierung führt gleichzeitig zu einer Abnahme längerer Schlafphasen. Die spektrale Analyse der Schlafphasen nach der Phasendauer zeigt ein Maximum kurzer Phasen (Phasendauer 1 - 20 min.) und nur vereinzelt Schlafphasen mit einer Dauer länger als eine Stunde. Die Verteilung der Wach- und Schlafphasen der untersuchten Patienten ist in Abbildung 5 - 2 und Tabelle 5 - 8 dargestellt.



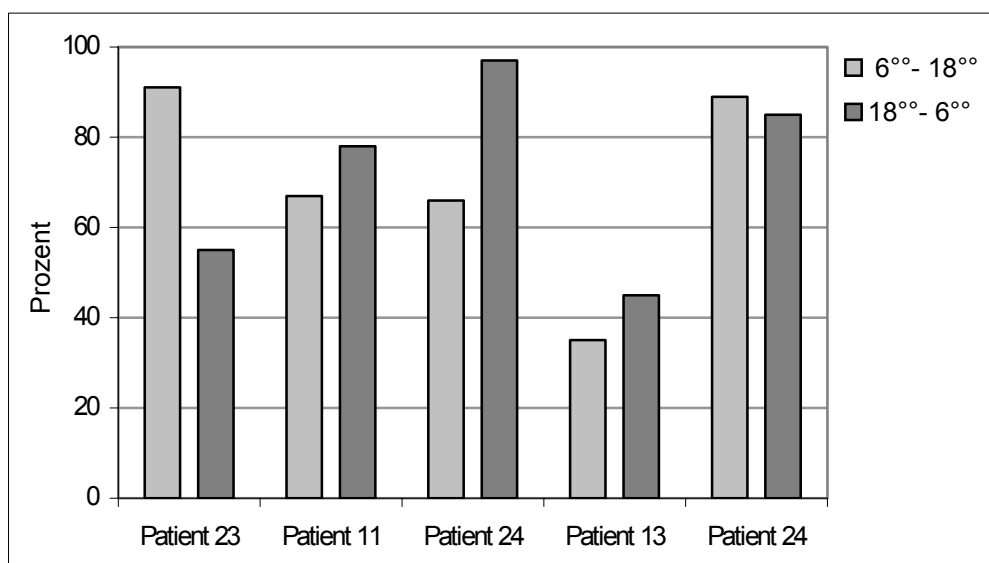
**Abbildung 5 - 2** Spektralanalyse der Phasendauer offener und geschlossener Augen bei apallischen Patienten innerhalb eines 24-Stunden-Intervalls

|            | Augen offen | Augen geschlossen | Vigilanzänderungen in 24 h |
|------------|-------------|-------------------|----------------------------|
| Minimum    | 1 min.      | 1 min.            | 9                          |
| Maximum    | 732 min.    | 263 min.          | 25                         |
| Mittelwert | 58,5 min.   | 21,8 min.         | 16,4                       |
| Median     | 14 min.     | 10 min.           | 17                         |

**Tabelle 5 – 8** Analyse der Schlaf- und Wachphasen apallischer Patienten

### 5.3.3 Rhythmik und externe Zeitgeber

Innerhalb der Untersuchungsreihe konnte keine Abhängigkeit der Schlafarchitektur vom Tageslicht (externer Zeitgeber) nachgewiesen werden. Einige Patienten zeigten sogar während der nächtlichen Tageshälfte (18° bis 6°) einen größeren Anteil von Phasen mit geöffneten Augen (Patienten 11, 13 und 24 in Abbildung 5 - 3). Eine Beeinflussung des Schlafprofils durch andere externe Zeitgeber, wie Pflege des Patienten oder Nahrungsaufnahme, blieben bei diesen Untersuchungen unberücksichtigt.



**Abbildung 5 - 3** kumulative Augen-offen-Zeit in Abhängigkeit von der Tageszeit

## **6. Diskussion der Befunde**

### **6.1. Stand der aktuellen Literatur zum APS**

Inwieweit neurologische Routinediagnostik die Anwendung der MSTF-Kriterien vereinfacht und damit zur Diagnose des APS beiträgt, ist eine Kernfrage der vorliegenden Arbeit. Damit ein möglichst homogenes Patientenkollektiv systematisch mit eben diesen Routinediagnostika untersucht werden kann, muss die Diagnose APS bei allen einzuschließenden Patienten anhand vorab festgelegter Kriterien (Ein-/Ausschlusskriterien) überprüft werden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Untersuchungsreihe (siehe Kapitel 4.2) beruhen auf der Auswertung einer umfangreichen MedLine und WinSpirs Recherche, die bis auf das Jahr 1940 zurückgeht, dem Jahr der Erstbeschreibung des APS durch Kretschmer. Die Literatursammlung umfasst Fallbeschreibungen (case reports), meist retrospektiv angelegten Untersuchungen und wenigen Übersichtsarbeiten (reviews), aus denen Informationen zur Phänomenologie und zum klinischen Verlauf des APS sowie Befunde apparativ untersuchter Patienten gewonnen wurden.

Die Aussagekraft dieser Literatursammlung wird allerdings durch folgende Faktoren deutlich limitiert:

- Zunächst variieren die verwendeten Untersuchungstechniken zwischen verschiedenen Fallbeschreibungen stark, so dass die Zahl der untersuchten Patienten je Methode zu gering ist, um statistisch begründete Aussagen vorzunehmen[33].
- Arbeiten, die eine Untersuchungsmethode an einer größeren Zahl ätiologisch unterschiedlicher Patienten prüfen, sind vordergründig an der Methode orientiert und eignen sich nicht zur Definition des APS. Die oftmals geringe Zahl apallischer Patienten wird meist den Gruppen "no recovery" oder "vegetative or death" zugeordnet und kann somit nicht gesondert ausgewertet werden.
- In einigen Arbeiten fehlen Angaben zur Patientenselektion oder die verwendeten Diagnosekriterien genügen nicht den Anforderungen der MSTF. So wird oftmals keine Unterscheidung zwischen einem Koma und einem APS vorgenommen[34].

Um trotz dieser Einschränkungen eine umfassende Zusammenstellung klinischer und apparativer Befunde des APS zu erhalten, wird die Systematik durch eigene Ergebnisse klinischer und elektrophysiologischer Untersuchungen vervollständigt.

Im Folgenden werden für jeden Untersuchungsabschnitt den Daten der Literatur eigene Untersuchungsergebnisse gegenübergestellt und diskutiert.

## **6.2 Diskussion der klinischen Untersuchungsbefunde**

### **6.2.1 Das motorische Profil apallischer Patienten**

Die Charakterisierung einer Person über das Maß einer bloßen Beschreibung äußerlicher Merkmale hinaus setzt eine bestimmte Form von Kommunikation im Sinne reaktiven Verhaltens der zu beschreibenden Person voraus. Ganz überwiegend verläuft dabei Kommunikation über die motorische Verhaltensebene, allerdings ist Kommunikation auch auf einer viszeralen Verhaltensebene, zum Beispiel durch eine Blutdruckerhöhung nach einer Schreckreaktion, denkbar.

Die Analyse von Art und Ausmaß spontaner Bewegungen sowie motorischer Reaktionen und die nachfolgende Differenzierung reflektorischer motorischer Reaktionen von willkürlichen motorischen Verhaltensäußerungen trägt ganz wesentlich zur Differentialdiagnose des APS bei, da letztere mit der Diagnose eines APS nicht zu vereinbaren sind.

Tabelle 6 - 1 zeigt eine Zusammenfassung bisher veröffentlichter Befunde zum motorischen Profil apallischer Patienten. Da systematische Arbeiten über Art und Ausmaß motorischer Reaktionen im APS fehlen, beruhen diese Daten auf der Auswertung von Fallberichten. Bei dieser Auswertung wurden die dokumentierten Befunde hinsichtlich ihrer Komplexität klassifiziert. Dabei wurde zwischen motorischen Stereotypen, Schreckreaktionen (startle) und spezifischen Bewegungen oder Reaktionen unterschieden (zur Definition dieser Entitäten siehe Kapitel 5.1.2.3).

Das motorische Profil apallischer Patienten ist demnach von einfachen stereotypen Bewegungen geprägt, die sowohl in Ruhe als auch unter Stimulationsbedingungen zu beobachten sind. Typischerweise nimmt das Ausmaß der Bewegungen unter Stimulation (Schmerzreiz, akustischer und visueller Stimulation) zu. In einem Teil der Arbeiten[2,35,36] wird darüber hinaus das Auftreten von Enthemmungsphänomenen (Primitivreflexe) beschrieben. In keiner Arbeit wird über gerichtete oder willkürliche Bewegungen und Verhaltensweisen berichtet.

Die Auswertung der eigenen Befunde erweitert das Bild des Motor-Profils Apallischer Patienten erheblich. Erstmals wurden konsequent spontane Bewegungen getrennt von motorischen Reaktionen infolge externer Stimulation untersucht und beurteilt.



### 6.2.1.1 Das motorische Profil des APS unter Ruhebedingungen

Die Mehrzahl der untersuchten Patienten (9 / 13) zeigte eine **Muskeltonuserhöhung**, überwiegend im Sinne einer Spastik (8 / 9). Eine Tonussteigerung im Sinne eines Rigor war nur bei einem Patienten nachweisbar. Das Überwiegen einer Spastik ist dadurch zu erklären, dass die zum APS führenden Läsionen ausschließlich zentrale Abschnitte des Nervensystems betreffen und somit vorwiegend eine Läsion des ersten motorischen Neurons (Pyramidenbahn) besteht.

Eine muskuläre Hypotonie, die bei vier Patienten nachweisbar war, zeigt in der Regel eine zusätzliche peripher gelegene Störung an, zum Beispiel auf der Grundlage einer critical illness neuropathy. Eine Läsion im Bereich der Area 4 bzw. in der Pyramide, wo extrapyramidale Fasern von der Pyramidenbahn getrennt verlaufen, führt ebenfalls zu einer schlaffen Parese[37], allerdings ist das Auftreten derartig umschriebener Läsionen beim APS kaum denkbar.

Die Muskeltonussteigerung ist gleichzeitig Ursache der **Lage- und Haltungsanomalien** apallischer Patienten. Den Hauptbefund (8/13 Patienten) bildet eine Beugung im Bereich der oberen und unteren Extremitäten. Fünf weitere Patienten demonstrierten eine übermäßige Flexion der oberen Extremitäten bei gleichzeitiger Extension der unteren Extremitäten. Alle Patienten, bei denen diese als Dekortikationsstarre bezeichnete Haltungsanomalie nachweisbar war, zeigten eine ausgeprägte spastische Muskeltonuserhöhung. Die variable Ausprägung von Beuge- und Dekortikationshaltung bei den untersuchten Patienten wird durch die Befunde der Literatur bestätigt (Tabelle 6 - 1).

Eine abnorme Streckung der oberen und unteren Extremitäten (Dezerebrationsstarre) wurde bei keinem Patienten beobachtet. Das Überwiegen einer Dekortikationshaltung resultiert daraus, dass die zum APS führenden Läsionen hauptsächlich supratentoriell lokalisiert sind (siehe Abbildung 2 - 1). Demgegenüber beruht eine Dezerebrationshaltung auf einer ausgeprägten Läsion mesenzephaler sowie pontiner Strukturen und führt über die gleichzeitige Schädigung der Formatio reticularis zu einer mit dem APS nicht zu vereinbarenden Vigilanzstörung. Darüber hinaus verhindern zusätzlich auftretende vegetative Symptome (Atmungs- und Kreislaufstörung) oftmals ein längeres Überleben der Betroffenen.

| Autor                    | Patient /<br>Ätiologie | Haltung                                   | Tonus                          | Primitiv-<br>reflexe                              | Motorik                   |                                       |
|--------------------------|------------------------|---|--------------------------------|---|---------------------------|---------------------------------------|
|                          |                        |   |                                |   | spontan                   | Stimulation                           |
| Gerstenbrand<br>1977[2]  | k.A. / k.A.            | Beugehaltung                              | Rigidospastik                  | Palmomental-,<br>Greif-, Saug-,<br>Glabellareflex | Kauen                     | SR:<br>Massenbewegungen               |
| Rosenberg<br>1977[38]    | 1 / Ischämie           | Dekortikation                             | Spastik                        | k.A.  | k.A.                      | SR: Grimassieren                      |
| Arts W F M<br>1985[39]   | 1 / SHT                | Dekortikation                             | Spastik                        | k.A.  | k.A.                      | AR,VR: dreht Kopf<br>SR: Grimassieren |
| Shuttleworth<br>1983[40] | 1 / Hypoxie            | Beugehaltung                              | Dystonie                       | Bruxismus,<br>Saugreflex,<br>Weinen, Lachen       | motionless                | SR: Flexion der<br>Beine              |
| Najenson T<br>1978[36]   | 6 / SHT                | k.A.                                      | k.A.                           | Schnäuzreflex (3 Pat.)<br>CMR (4 Pat.)            | Stereotypien<br>(4/6)     | k.A.                                  |
| Childs N L<br>1996[33]   | 1 / SHT                | Beugehaltung                              | Spastik                        | k.A.  | k.A.                      | SR: Stöhnen<br>Beugespastik           |
| Falk<br>1990[41]         | 1 / Ischämie           | k.A.                                      | k.A.                           | k.A.  | bewegt jede<br>Extremität | SR: Stöhnen                           |
| Eigene Befunde           | 13                     | Beugehaltung (N=8)<br>Dekortikation (N=5) | Spastik (N=8)<br>hypoton (N=4) | Saugreflex (N=5)<br>Greifreflex (N=1)             | Stereotypien              | Stereotypien,<br>startle Reaktionen   |

**Tabelle 6 - 1** Literaturübersicht über motorischer Muster Apallischer Patienten. Die Angaben beruhen auf der Auswertung von Fallbeschreibungen apallischer Patienten. Der Umfang klinischer Angaben ist in diesen Dokumentationen oftmals sehr gering. (k.A. = keine Angaben; AR / VR / SR = Reaktion auf akustischen-, visuellen-, Schmerzreiz; CMR = Corneo-Mandibular Reflex).

**Primitivreflexe**, wie zum Beispiel der Saug- oder Greifreflex, sind nach Gerstenbrand [2,3] und Najenson[36] bei apallischen Patienten variabel ausgeprägt. Najenson beschreibt eine Auslösbarkeit des Corneo-Mandibular Reflex bzw. des Schnäuzreflex bei 2/3 der untersuchten apallischen Patienten[36]. Im vorliegenden Patienten-Kollektiv zeigen nur ca. 38% der Patienten (5/13) einen Saug- oder Greifreflex. Dabei ist der Saugreflex wesentlich häufiger nachzuweisen (N=5) als der Greifreflex (N=1).

Das **Ausmaß spontaner Bewegungen** apallischer Patienten wird in der Literatur sehr heterogen wiedergegeben. Das Spektrum möglicher Befunde reicht von spontanen Bewegungen aller Extremitäten[41], variabel ausgeprägten Stereotypen[36] bis hin zum völligen Fehlen motorischer Aktivität[40]. Im Gegensatz dazu zeigt die Untersuchung apallischer Patienten in der vorliegenden Arbeit ein eher homogenes Muster spontaner Motorik, obwohl Patienten unterschiedlicher Ätiologie und Dauer des APS untersucht wurden. Den Hauptbefund bilden segmentale Bewegungen im Gesicht- und Kopfbereich (siehe Kapitel 5.1.1.3).

Im Unterschied zur Arbeit von Shuttleworth[40] ist das Fehlen jeglicher motorischer Aktivität in der vorliegenden Studie bei keinem apallischen Patienten nachweisbar. Ein vollkommener Verlust von Motorik ist beim APS auch deshalb nicht zu erwarten, da bereits die Diagnosekriterien ein spontanes Öffnen und Schließen der Augen verlangen. Die Diskrepanz zwischen der Arbeit von Shuttleworth[40] und den eigenen Befunden beruht wahrscheinlich auf unterschiedlichen Beurteilungskriterien (Bewertung begrenzt auf Extremitätenbewegung) oder einer zu kurzen Beobachtungszeit.

In der Konsequenz der dargestellten Befunde und der o.g. Literatur sind Patienten, die bei ausreichend langer Beobachtungszeit keinerlei motorische Aktivität zeigen, von Patienten im APS zu unterscheiden.

Auch die von Gerstenbrand beschriebenen Massen- und Wälzbewegungen apallischer Patienten wurden weder von anderen Autoren beschrieben noch durch eigene Untersuchungen bestätigt.

Derzeit rechtfertigen die zur Verfügung stehenden Daten allerdings nicht den Ausschluss der Diagnose APS bei Patienten, die solche komplexen Bewegungsabläufe zeigen und darüber hinaus die MSTF-Kriterien erfüllen.

#### **6.2.1.2 Das motorische Profil des APS unter Stimulation**

Die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen spontanen motorischen Phänomene apallischer Patienten stellen nur einen Teil des motorischen Repertoires des APS dar.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen weiterhin, dass bei apallischen Patienten auch durch externe Stimulation motorische Reaktionen provoziert werden können. Diese motorischen Reaktionen variieren in Abhängigkeit von der Intensität und der sensorischen Qualität (akustisch, optisch, taktil) des applizierten Reizes. Während nach schmerzhafter Stimulation alle Patienten motorische Reaktionen zeigten, reagierten nur drei Patienten infolge visueller Stimulation.

Die reizkorrelierten Reaktionen sind überwiegend im Kopf- und Gesichtsbereich lokalisiert (Tabelle 5 - 2), zeigen eine geringe Amplitude und stellen im Wesentlichen eine Verstärkung bereits spontan zu beobachtender motorischer Stereotypen dar. Demgegenüber sind die stimulusinduzierten Schreckreaktionen (startle) meist stark ausgeprägt und beziehen mehrere Extremitäten oder den gesamten Körper ein. Diese Schreckreaktionen, bei 10 der 13 apallischen Patienten auslösbar, habituieren bei wiederholter Stimulation nicht, selten ist eine partielle Abnahme der motorischen Reizantwort nachzuweisen (siehe Diskussion zur Habituation, Kapitel 6.2.2).

Die Zunahme der motorischen Aktivität nach externer Stimulation ist Ausdruck einer fehlenden zentralen Hemmung und ist nicht als Zeichen willkürlicher Motorik infolge bewusster Wahrnehmung zu interpretieren. Diese Hypothese wird durch den Nachweis exzessiver Schreckreaktionen, einer fehlenden Habituation und der Auslösbarkeit von Primitivreflexen unterstützt[42]. Die Beobachtung, dass sich das Muster der motorischen Reaktion nach Reizung im Vergleich zur Ruhe nicht ändert, sondern dass nur eine quantitative Verstärkung der motorischen Reaktion erfolgt, ist ein weiteres Argument für die o.g. Hypothese und gegen die Existenz willkürlicher motorischer Reaktionen.

Zwei Patienten zeigten dennoch in Abhängigkeit vom Stimulus spezifische motorische Reaktionen. Patient ID 10 zeigte nach schmerzhafter Stimulation reproduzierbar eine Drehung des Kopfes zum Stimulationsort (ipsilateral), Patient ID 3 eine Kopfdrehung nach kontralateral (Tabelle 5 - 2), eine Abwehrreaktion erfolgte bei keinem Patienten. Beide Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung erst seit kurzer Zeit in einem APS, im weiteren Verlauf verstarb Patient ID 10 im APS während Patient ID 3 in einem APS verblieb (Tabelle 9 - 1). Diese seltenen Zuwendungsbewegungen beruhen wahrscheinlich auf einer Verschaltung akustischer und somatosensibler Afferenzen mit motorischen Zentren im Bereich des Hirnstamms und sind deshalb als reflektorische motorische Reaktion zu bewerten (siehe Kapitel 6.3.2.2).

Im Ergebnis der dargestellten klinischen Untersuchungen und der Auswertung der Literatur ist das motorische Profil apallischer Patienten durch folgende Befunde zu charakterisieren:

1. Patienten im APS verfügen über ein Repertoire unbewusster, spontaner motorischer Aktivität. Das vollständige Fehlen von Motorik (neben Bewegungen aufgrund autonomer Prozesse wie Herzschlag, Atmung und gastrointestinaler Funktionen) ist nicht typisch für die Diagnose eines APS und sollte Anlass zu weiteren differentialdiagnostischen Überlegungen geben (DD: Koma Stadien III und IV).
2. Die Amplitude **spontaner Bewegungen** ist gering, die Bewegungen selbst sind meist auf einzelne Extremitäten oder Extremitätenabschnitte begrenzt.
3. Apallische Patienten zeigen reizkorrelierte **motorische Reaktionen**, deren Auftreten durch die Reizqualität und -intensität bestimmt wird, deren Charakter aber nicht im Kontext zum verwendeten Reiz steht (motorische Stereotypien).
4. **Schreckreaktionen** apallischer Patienten sind im Gegensatz zu spontanen Bewegungen oft übermäßig stark ausgeprägt und habituieren nicht.

### 6.2.2 Habituation bei Patienten im APS

Der Begriff Habituation beschreibt das Nachlassen einer reflektorischen Verhaltensantwort infolge von repetitiv auftretenden, identischen, nicht schmerzhaften Reizen[25]. Habituation stellt neben Sensitivierung eine der einfachsten Formen nicht assoziativen Lernens dar. Die Fähigkeit zur Habituation ist keinesfalls auf die menschliche Spezies begrenzt. Aus zahlreichen Arbeiten ist bekannt, dass die Habituation schon bei niederen biologischen Lebensformen zu beobachten ist[43].

Weiterhin besteht in der Literatur Übereinstimmung, dass Phänomene wie eine Transmitterverarmung im Bereich von Synapsen (transmitter depletion) oder die Abnahme einer Reaktion infolge von Veränderungen der sensorischen Rezeptoren (Meissnersche und Pacinische Korpuskel, Merkel Zellen, Ruffini Nervenendigungen) keine aktive Suppression der Verhaltensantwort darstellen (Habituation), sondern auf einer Adaptation des entsprechenden sensorischen Systems beruhen. Diese Adaptation ist abhängig von unterschiedlichen Membraneigenschaften (Erregbarkeit oder Refraktärzeit) und der Struktur der Rezeptoren (nicht neuronales Stützgewebe in der Umgebung des Axonterminals)[25,43]. In letzter Zeit wird der Begriff Habituation

auch immer häufiger in Verbindung mit Prozessen gebraucht, deren Komplexität über das Maß von Reflexen hinausgeht. So beschreibt Karni[44] eine Abnahme des aktivierten Areals im fMRT (primärer Motorkortex) bei repetitiven Fingerübungen als eine Form von Habituation.

Obwohl die neuronalen Grundlagen von Habituation noch weitgehend unbekannt sind, ist im Ergebnis der Untersuchungen von Glaser und Griffin[26] anzunehmen, dass bei höheren Lebewesen das Phänomen der Habituation auf einem weit komplexeren Netzwerk begründet ist als auf einfachen Reflexbögen. Glaser und Griffin zeigen, dass durch das Zusammenwirken von frontalem Kortex und subkortikalen Reflexbögen das Erreichen der Habituation wesentlich beschleunigt wird. Bei bilateralen Läsionen dieser Regionen wurde ein vollständiger Verlust der Habituationsfähigkeit beobachtet. Zusammengefasst beruht Habituation auf dem Zusammenwirken von

1. subkortikalen Reflexbögen,
2. frontalen kortikalen Strukturen und
3. synaptischer Plastizität im Sinne heterosynaptischer Depression sowie tonischer synaptischer Inhibierung.

Die Überprüfung von Verhaltensmustern apallischer Patienten, die als Reaktion auf externe, repetitive Reize entstehen, stellt somit ein einfaches Verfahren zur Untersuchung basaler kortikaler und subkortikaler Verarbeitungsstörungen dar.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Habituationsfähigkeit apallischer Patienten durch den Glabellareflex beurteilt. Der Glabellareflex wurde bereits 1979 von Zametkin[32] an gesunden Probanden untersucht. Eine Habituation des reflektorischen Lidschlusses innerhalb von zwei bis fünf Lidschlägen stellt in der Arbeit den Normwert adulter Probanden dar. Eine gestörte Habituation ist bisher bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen nachgewiesen worden (M. Parkinson[45,46], im Koma[47], bei Alkoholabusus[48]). Über die Fähigkeit zur Habituation apallischer Patienten existieren in der Literatur jedoch keine Berichte, obwohl die klinische Relevanz der Habituation für wichtiger befunden wird als das Vorhandensein oder Fehlen einzelner Reflexe (Blink -, Palmomental-, Glabella-, Schnäuz- oder Greifreflex)[49].

Die innerhalb der Arbeit untersuchten Patienten zeigten überwiegend keine aktive Suppression der reflektorischen Verhaltensantwort in Folge der akustischen oder taktilen, repetitiven Stimulation (11 von 13 Patienten). Dieser Befund wird gestützt durch die Ergebnisse der Untersuchungen von Serrats[47] an Koma-Patienten. Auch dort wird

eine fehlende Habituation des Blink-Reflexes während der Koma-Phase beschrieben. Ähnlich zu Patienten im Koma beruht die gestörte Habituation im APS wahrscheinlich auf einer Dekonnektierung vorwiegend frontal gelegener kortikaler Zentren von im Hirnstamm gelegenen Arealen[43] bzw. auf einer gestörten Integrität verschiedener kortikaler Zentren[47]. Die Habituation reflektorischer Verhaltensantworten ist deshalb mit der Diagnose eines APS nicht vereinbar und sollte, wie im folgenden Fall (ID 6), Anlass zur Suche nach weiteren kognitiven Verhaltensmustern sein.

Bei Patient ID 6 war ein vollständiges Habituieren des reflektorischen Lidschlusses infolge akustischer Stimulation zu beobachten. Nach weiteren 44 Tagen im APS zeigte dieser Patient Augenfolgebewegungen (eye tracking) als Zeichen weiteren kognitiven Verhaltens. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung befand sich der Patient in einem minimal consciousness state. Der Nachweis der erhaltenen Habituationfähigkeit ist als ein erstes Zeichen kognitiver Verarbeitung zu bewerten, was bei diesem Patienten den Übergang vom APS in ein MCS anzeigt.

Das partielle Nachlassen des reflektorischen Lidschlusses bei Patient ID 11 nach akustischer Stimulation ist wahrscheinlich auf Adaptationsvorgänge im Bereich des Innen- und Mittelohres zurückzuführen. Eine vollständige Suppression des reflektorischen Lidschlusses im Sinne einer Habituation wurde bei diesem Patient nie erreicht.

Schwierigkeiten bei der Bewertung der Habituation entstehen dann, wenn eine partielle Abnahme der reflektorischen Verhaltensänderung beobachtet wird (zum Beispiel ID 11). Eine geringfügige Abnahme der motorischen Reaktion ist auch auf Adaptationsvorgänge im Bereich des Innen- und Mittelohres zurückzuführen. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie nur ein vollständiges bzw. nahezu vollständiges Erlöschen der reflektorischen Verhaltensänderung als Habituation gewertet. Die von einigen Arbeitsgruppen[32,46,50] durchgeführte elektrophysiologische Messung des Glabellareflexes erlaubt in solchen Fällen eine quantitative Bewertung der Reflexantwort (letzte Reflexantwort  $\geq 70\%$  der ersten Reflexantwort entspricht einem positiven Glabellareflex).

### 6.2.3 Okulomotorik bei Patienten im APS

Bei Patienten mit einer quantitativen Bewusstseinsstörung (Vigilanzstörung) hat die Untersuchung der Okulomotorik eine besondere Bedeutung. Sowohl Vigilanzänderungen (arousal) als auch Augenbewegungen werden durch Neurone der Formatio reticularis des Hirnstammes kontrolliert, darüber hinaus setzt beides die Integrität spezifischer kortikaler Areale (frontales Augenfeld, parietales Augenfeld) voraus. Die Kenntnis der neuroanatomischen und neurophysiologischen Grundlagen verschiedener Augenbewegungsformen ermöglicht, spezifische Störungen der Okulomotorik auf die zugrunde liegenden Läsionen zurückzuführen. Auch für die Verlaufsbeurteilung neurologischer Syndrome, zum Beispiel der Komatiefe, ist die Untersuchung der Okulomotorik unerlässlich.

Trotz der Bedeutung dieser Untersuchung fehlt in der Literatur zum APS bisher eine Systematik der Okulomotorik apallischer Patienten. Die wenigen Befunde, die vor allem in Fallbeschreibungen dokumentiert wurden, sind in Tabelle 6 - 2 zusammengestellt.

Die Untersuchungsbefunde der vorliegenden Arbeit stimmen weitgehend mit den in der Literatur dokumentierten Ergebnissen überein. Das Auftreten einer **divergenten Sehachsenstellung** bzw. **dissoziierter Augenbewegungen** ist ein für apallische Patienten untypischer Befund. Das ist dadurch zu erklären, dass die zum APS führenden Läsionen in aller Regel rostral des Hirnstamms lokalisiert sind. Im Hirnstamm gelegene Zentren, wie das Tegmentum der Pons (Nucleus abducens), das als Kontrollzentrum für horizontale assoziierte (konjugierte) Augenbewegungen gilt, und die Nuclei oculomotorius und trochlearis, verantwortlich für vertikale Augenbewegungen, sind bei apallischen Patienten meist intakt. Das Auftreten einer divergenten Sehachsenstellungen oder dissoziierter Augenbewegungen, wie bei drei Patienten (ID 3, 11, 21) nachweisbar, ist möglicherweise direkte Folge der initialen, zum APS führenden Läsion und beruht auf einer Schädigung der infratentoriellen okulomotorischen Zentren (Tegmentum, Nucleus oculomotorius, Nucleus trochlearis).

Sowohl Patienten im APS als auch Patienten im Koma zeigen aufgrund massiver zerebraler Funktionsstörungen keine Augenbewegungen, welche die Funktion zerebraler (supratentorieller) Generatoren voraussetzen. Im Unterschied zu Patienten im Koma sind bei APS-Patienten allerdings spontane und reflexbedingte Augenbewegungen zu beobachten. Dazu gehören neben schwimmenden Augenbewegungen (roving eye movements)[2,35,39,40,51] auch langsam alternierende



Blickdeviationen (ping-pong gaze eye movements, periodic alternating gaze deviation)[30,31] (siehe Tabelle 6 - 2).

Alle untersuchte Patienten zeigten intermittierend **schwimmende Augenbewegungen**. Während bei dem größeren Teil der Patienten (N = 12) ein regelmäßiges, meist horizontales hin und her Pendeln der Bulbi oculi zu beobachten war, traten bei vier Patienten diese schwimmenden Augenbewegungen vollkommen irregulär auf. Die beobachteten Augenbewegungen variierten hinsichtlich der Winkelgeschwindigkeit und sind so in der Literatur beschriebenen pathologischen Augenbewegungstypen zuzuordnen:

- **horizontale konjugierte Deviationen der Sehachsen, die innerhalb weniger Sekunden alternieren**

Diese ping-pong gaze Augenbewegungen, bisher bei ausgedehnten bihemisphäriellen kortikalen Läsionen beschrieben[27,30], waren bei der überwiegenden Zahl der untersuchten Patienten zu beobachten und stellen somit einen charakteristischen Befund des APS dar. Nur ein Patient (ID 22) zeigte diese Art von Augenbewegung nicht. Das APS entwickelte sich bei diesem Patienten nach einer globalen Ischämie infolge eines Myokardinfarkts.

- **zufällige konjugierte und langsam schwimmende Augenbewegungen**

Diese, auch als periodic alternating gaze deviation bezeichnete Art von Augenbewegungen wurde bisher sowohl bei apallischen Patienten als auch bei Patienten mit Vigilanzstörungen anderer Ätiologie beobachtet[31]. Diese Art von Augenbewegung unterscheidet sich nur durch ihre Periodizität von roving eye movements. Eine exakte Unterscheidung zwischen roving eye movements und periodic alternating gaze deviation ist ohne die Aufzeichnung der Augenbewegungen (EOG) kaum möglich. Innerhalb der Studie war bei keinem Patienten durch die visuelle Auswertung der Okulomotorik eine Periodizität der schwimmenden Augenbewegungen nachzuweisen.

Bisher kann die Genese schwimmender Augenbewegungen noch nicht vollständig erklärt werden. Ohne die Verfolgung eines Fixationspunktes gelingt es gesunden Probanden in der Regel nicht, glatte/nicht sakkadische Augenbewegungen zu generieren. Die schwimmenden Augenbewegungen apallischer Patienten sind aber keinesfalls Aufgfolgebewegungen (smooth pursuit eye movements) gesunder Probanden gleichzusetzen. Letztere dienen dazu, ein bewegtes optisches Ziel in der

Fovea der Retina zu halten und setzen neben der Fähigkeit zur Fixation die Funktion einer Reihe zerebraler (striataler Kortex [V1], extrastriataler Kortex [V5], frontales Augenfeld, supplementäres Augenfeld usw.), zerebellärer (Vermis, Flocculus, Paraflocculus, Nucleus fastiguus) und im Hirnstamm gelegener Zentren (Colliculus superior, Nuclei vestibulares, Nuclei pontis u.a.) voraus.

Einige Autoren beschreiben **visuelle Orientierungsreflexe** bei apallischen Patienten nach optischer oder akustischer Stimulation im Sinne gerichteter Blickwendungen oder Kopfbewegungen[11,39]. Solche reizkorrelierten Augenbewegungen entsprechen visuell getriggerten Sakkaden (reflexive visually guided saccades), die überwiegend vom parietalen Augenfeld (PEF = Sulcus intraparietalis, Gyrus angularis) generiert werden. Das PEF erhält Afferenzen vom sekundären visuellen Kortex und projiziert selbst zum frontalen Augenfeld (FEF) und zum Colliculus superior (parieto-tectal pathway)[27].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stützen die o.g. Hypothese reizkorrelierter Sakkaden im APS nicht. Bei keinem Patienten konnte durch visuelle, akustische oder taktile Stimulation eine sakkadische Augenbewegung in Richtung des Reizes provoziert werden. Die durch externe Stimulation ausgelösten Schreckreaktionen (startle reaction) bestanden überwiegend aus ungerichteten motorischen Reaktionen wie in Kapitel 5.1.2.3 dargestellt.

Sollten apallische Patienten dennoch stimulusgetriggerte Sakkaden zeigen, so müssten diese unter Umgehung der o.g. Zentren generiert werden. Eine hypothetische Möglichkeit würde eine direkte Verbindung okzipitaler visueller Zentren und des Tegmentums darstellen, parallel zum parieto-tectal pathway (visueller Kortex – PEF – Tegmentum). Express-Sakkaden gelten als Beleg für die Existenz solcher Bahnen[52]. Diese Sakkaden, die beim plötzlichen Erscheinen eines konkurrierenden optischen Reizes mit sehr geringen Latenzen auftreten (< 100 msec.), sind unabhängig von kortikalen Läsionen (mit Ausnahme von V1) auslösbar. Die Verschaltung erfolgt unter Umgehung des PEF direkt von V1 (Area 17, Layer 5-6) zum Corpus geniculatum laterale und zum Colliculus superior. Die funktionale Integrität aller dieser Areale ist bei den ausgedehnten Läsionen apallischer Patienten nicht wahrscheinlich.

Eine weitere Möglichkeit, infolge der apallische Patienten unter Umgehung des PEF und FEF Sakkaden generieren könnten, besteht in der direkten Verbindung des Tractus opticus mit dem Hirnstamm (Pons). Für die Existenz solcher Bahnen gibt es allerdings

derzeit keinerlei Hinweise. Das Auftreten von Reflex-Sakkaden im APS wird derzeit nur in einer Arbeit[39] beschrieben und bisher weder von anderen Autoren noch durch die vorliegende Arbeit bestätigt.

Die Zusammenfassung der Befunde macht deutlich, dass die Untersuchung der Okulomotorik ganz wesentlich zur Differenzierung des APS von verwandten neurologischen Defektzuständen beiträgt. Um Patienten im APS zu identifizieren, müssen durch die Untersuchung der Okulomotorik folgende Fragen beantwortet werden:

1. Sind die Augen des Patienten geschlossen oder offen? Zeigt der Patient einen Schlaf-/Wachrhythmus? → **Differentialdiagnose zum Koma**
2. Ist der Patient, möglicherweise intermittierend, in der Lage optisch zu fixieren oder ein Ziel mit den Augen zu verfolgen? → **Ausschluss eines APS**
3. Ist ein Optokinetischer Nystagmus zu provozieren? → **Ausschluss eines APS**
4. Zeigt der Patient in Reaktion auf externe Stimuli (akustisch, optisch oder taktil) gerichtete, sakkadische Augenbewegungen? → **Ausschluss eines APS**

Folgende Befunde sind fakultativ bei Patienten im APS zu beobachten:

5. divergente Bulbusstellung oder dissoziierte Augenbewegungen
6. schwimmende (roving) Augenbewegungen ohne Fixation eines optischen Ziels
7. ping-pong eye movements, periodic alternating gaze deviation

In Ergänzung zur o.g. Untersuchung wird daraufhin gewiesen, dass der Nachweis von Willkürsakkaden und Augenfolgebewegungen (eye tracking) zwar ein Koma oder ein APS definitionsgemäß ausschließt[11,11], dass aber ein Fehlen dieser Augenbewegungen nicht zwangsläufig zu der Diagnose eines APS führt. Patienten mit bifrontalen oder fronto-parietal gelegenen Läsionen leiden ebenfalls unter dem Verlust willkürlich getriggelter Sakkaden (acquired ocular motor apraxia)[27] und glatter Augenfolgebewegungen (smooth pursuit eye movements), ohne dass sonstige kognitive Störungen bei diesen Patienten nachzuweisen wären.

Die Interpretation schwimmender Augenbewegung ist vor allem für Angehörige apallischer Patienten schwer nachzuvollziehen. Oft scheint es, als würden die Patienten ein Objekt fixieren und verfolgen, weshalb sowohl Angehörige und zum Teil auch medizinisches Personal diese Augenbewegung als Augenfolgebewegung (smooth pursuit eye movements, eye tracking) fehldeuten und die Diagnose APS in Frage stellen.

#### **6.2.4 Schlaf, Wachheit und andere zirkadiane Prozesse im APS**

Vigilanz ist ein wesentliches Merkmal zur Differenzierung apallischer Patienten von Patienten im Koma. Der Nachweis von Wach- und Schlafphasen ist gemäß der Multi-Society Task Force on PVS ein grundlegendes Diagnosekriterium[10,11].

Die derzeitige Literatur zum Schlaf-/Wachrhythmus apallischer Patienten geht vor allem auf Arbeiten von Evans[53], Hulihan[54] und Giubilei[34] zurück, in denen der prognostische Wert schlaftypischer EEG-Muster auf den weiteren klinischen Verlauf untersucht wurde (Tabelle 6 - 3). Während Evans und Hulihan eine Korrelation zwischen dem Fehlen von Schlafspindeln und einem schlechten klinischen Verlauf (APS) nachwiesen, beschreibt Giubilei eine nur gering gestörte Schlafarchitektur bei 10 Patienten mit einem posttraumatischen APS. Diese Diskrepanz ist durch die unzureichende Differenzierung von Patienten im Koma und APS in der Arbeit von Giubilei zu erklären (in dieser Arbeit erfüllt nur ein Patient die MSTF-Kriterien, dieser Patient ist der einzige ohne typisches Schlaf-EEG).

Hulihan zeigt darüber hinaus, dass der Nachweis schlaftypischer EEG-Muster bei Patienten mit schweren neurologischen Defekten (Koma, Stupor) nicht mit einem positiven klinischen Verlauf einhergeht[54].

Auch in der vorliegenden Untersuchungsreihe sind im Langzeit-EEG apallischer Patienten keine Schlafspindeln nachweisbar. Diese Beobachtung wird durch D'Aleo et al.[55] bestätigt, der Verlaufsuntersuchungen bei 30 Schädelhirntrauma-Patienten durchführte. Auch in dieser Studie zeigt kein Patient, der im Verlauf ein APS entwickelte, im Langzeit-EEG Schlafspindeln. Zusammengefasst existiert bisher keine Veröffentlichung, in der das Auftreten von Schlafspindeln bei Apallischen Patienten dokumentiert wurde. Der Nachweis solcher EEG-Muster schließt ein Apallisches Syndrom deshalb nicht vollkommen aus, sollte aber Anlass für eine weiterführende Exploration des Patienten sein.

| <b>Autor</b>             | <b>Patientenzahl /<br/>Ätiologie</b>   | <b>Achsenstellung</b> | <b>spontane<br/>Okulomotorik</b>      | <b>Nystagmus</b>                                    | <b>OKN</b> | <b>OCR</b> | <b>VOR</b>          |
|--------------------------|--|-----------------------|---------------------------------------|---|------------|------------|---------------------|
| Gerstenbrand[2]<br>1977  | k.A.                                   | teils divergent       | roving                                | k.A.  | k.A.       | intakt     | tonisch             |
| Rosenberg[38]<br>1977    | 1 Ischämie                             | konjugiert            | roving                                | k.A.  | k.A.       | k.A.       | k.A.                |
| Levy[56]<br>1978         | k.A.                                   | k.A.                  | k.A.                                  | nach kalorischer Prüfung<br>okulärer Tremor         | k.A.       | k.A.       | k.A.                |
| Najenson[36]<br>1978     | 6 SHT                                  | k.A.                  | k.A.                                  | Retraktionsnystagmus<br>(2 Patienten)               | k.A.       | k.A.       | k.A.                |
| Dougherty[35]<br>1981    | 7 Ischämie,<br>2 Blutung,<br>1 Hypoxie | konjugiert            | roving<br>(8 Patienten)               | nach kalorischer Prüfung<br>Nystagmus (4 Patienten) | k.A.       | k.A.       | tonisch<br>(7 Pat.) |
| Shuttleworth[40]<br>1983 | 1 Hypoxie                              | konjugiert            | roving                                | k.A.  | fehlt      | intakt     | k.A.                |
| v. Woerkom[57]<br>1984   | 10 SHT                                 | k.A.                  | k.A.                                  | nach kalorischer Prüfung<br>ocular flutter          | k.A.       | k.A.       | k.A.                |
| Arts[39]<br>1985         | 1 SHT                                  | konjugiert            | roving                                | k.A.  | k.A.       | k.A.       | k.A.                |
| Gordon[58]<br>1993       | 6 SHT                                  | k.A.                  | k.A.                                  | Spontannystagmus im Schlaf                          | k.A.       | k.A.       | k.A.                |
| Johkura[51]<br>1998      | 3 k.A.                                 | k.A.                  | ping-pong-gaze, roving                | k.A.  | k.A.       | k.A.       | k.A.                |
| Eigene Befunde           | 13                                     | konjugiert (N=10)     | ping-pong-gaze (N=12)<br>roving (N=4) | kein Spontannystagmus                               | fehlt      | k.A.       | k.A.                |

**Tabelle 6 - 2** Augenbewegungen apallischer Patienten (OKN – Optokinetischer Reflex; OCR – Okulozephaler Reflex; VOR – Vestibulo-okulärer Reflex; roving – schwimmende konjugierte Augenbewegungen; k.A. – keine Angaben)

Da die Bestimmung von Schlaf- und Wachphasen im EEG apallischer Patienten anhand standardisierter EEG-Kriterien nicht gelingt (siehe oben), wird in der vorliegenden Arbeit der Zustand 'Augen offen' als Wachheit und der Zustand 'Augen geschlossen' als Schlaf interpretiert. Anhand dieser pragmatischen Einteilung ist es möglich, folgende einfache Aussagen über den Schlaf-Wachrhythmus apallischer Patienten zu formulieren:

1. Die Gesamtschlafzeit (total sleep time) ist bei Patienten im apallischen Syndrom reduziert.
2. Der Schlaf apallischer Patienten ist im Vergleich zu dem gesunder Probanden deutlich mehr fragmentiert.
3. Bei apallischen Patienten überwiegen kurze Schlaf- und Wachphasen mit einer mittleren Dauer von etwa 10 - 14 Minuten.

Eine genauere Unterteilung der Wach- und Schlafphasen apallischer Patienten ist durch die synchrone Ableitung von EEG, EOG, EMG und einer Videodokumentation (Schlafpolygraphie) möglich. Matsuo[59] und Tracik[60] gelangen durch polygraphische Ableitung apallischer Patienten die Differenzierung von Schlafstadien, die REM- und NREM-Phasen gesunder Personen entsprechen. Tracik wies neben der Existenz eines Schlaf- Wachrhythmus auch dessen Abhängigkeit von externen Triggern nach[60].

Demnach müssen die, dem Apallischen Syndrom zugrunde liegende Deafferenzierung rostral der Zentren liegen, die zur Modulation der Vigilanz dienen. Zu den diesen Strukturen zählt u.a. die Formation reticularis des Hirnstamms (FR), deren Stimulation zu einer Weckreaktion und deren Hemmung zu einer Schlaf-Induktion führt. Die FR erhält Afferenzen aus der Medulla oblongata (hemmend, somit Schlaf-induzierend) sowie aus dem posterioren (Weckreaktion) und dem anterioren (Schlaf Induktion) Hypothalamus. Während unterschiedliche Aktivierungsmuster von FR, Medulla oblongata und Hypothalamus die Vigilanz selbst definieren, wird der Nucleus suprachiasmaticus (Hypothalamus) als interner Pacemaker des Schlaf-/Wachrhythmus angesehen. Eine Zerstörung dieses Nucleus führt weder zum Koma noch zum Verlust von Schlaf, sondern ausschließlich zu einer Verschiebung und Fragmentierung der Schlafphasen[25].

Der Verlust physiologischer Schlafphasen und die hohe Fragmentierung des Schlafs apallischer Patienten beruht somit wahrscheinlich auf einer Läsion von Bahnsystemen zwischen den letztgenannten Strukturen und/oder des Nucleus suprachiasmaticus

selbst. Die FR, die Medulla oblongata und Teile des Hypothalamus müssen aufgrund der erhaltenen Schlaf- und Wachphasen apallischer Patienten intakt sein.

| Autor                          | Patienten<br>Ätiologie   | Methode / Ergebnis   |
|--------------------------------|--------------------------|--|
| Tracik F et al<br>in press[60] | 7 / Hypoxie              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachweis einer zirkadianen Rhythmik von Vigilanz, Körpertemperatur und Melatoninspiegel</li> <li>- zirkadianer Rhythmik wird durch externe Zeitgeber moduliert (Tageslicht, Nahrungsaufnahme).</li> </ul> |
| Matsuo F<br>1985[59]           | 3 / Hypoxie              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- polygraphische Differenzierung von REM like / NREM like EEG pattern</li> </ul>  |
| D' Aleo G<br>1994[55]          | 20 / SHT<br>10 / Hypoxie | <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Schlafspindeln im EEG von Patient im „full stage apallic syndrome“ (nach Gerstenbrand)</li> </ul>   |
| Evans B M<br>1995[53]          | 4 / SHT                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- EEG: sleep like records → kein Patient mit poor outcome (Tod / APS)</li> <li>- EEG: abnormal / no spontaneous arousal activity → 50 / 56 Patienten mit poor outcome (Tod / APS)</li> </ul>                |
| Hulihan J F<br>1994[54]        | 1 / k.A.                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Spindel-Aktivität im EEG</li> <li>- keine Reagibilität des EEG durch externe Reize</li> </ul>   |
| Giubilei F<br>1995[34]         | 10 / SHT                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- nur ein Patient im APS (nach MSTF)</li> <li>- ausschließlich im EEG dieses Patienten keine Spindel-Aktivität</li> </ul>   |
| Vogel H P<br>1990[61]          | 11 / SHT                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Messung von growth hormon, Prolactin und Cortisol</li> <li>- erhaltener zirkadianer Rhythmus von GH und Cortisol</li> <li>- kein Patient mit normalem Schlafrhythmus (EEG)</li> </ul>                     |
| Eigene Daten                   | 11                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- alternierende EEG-Aktivität (N=8)</li> </ul>  |

**Tabelle 6 – 3** Literatur zu Wachheit und Schlaf sowie zu anderen zirkadianen und ultradianen Rhythmen bei apallischen Patienten.

### **6.3. Elektrophysiologische Untersuchungen im Apallischen Syndrom**

#### **6.3.1. Elektroenzephalographische Untersuchung apallischer Patienten**

In einem großen Teil der Literatur zum APS werden die Ergebnisse elektrophysiologischer Untersuchungen von apallischen Patienten dargestellt. Die umfangreichsten Daten liegen dabei für die Elektroenzephalographische Untersuchung (EEG-Untersuchung) apallischer Patienten vor (siehe auch Kapitel Schlaf). Ein Großteil dieser Arbeiten untersucht den prädiktiven Wert des EEG[62,63,64,65,66,67], andere Arbeiten dokumentieren EEG-Befunde einzelner apallischer Patienten im Rahmen von case reports[33,40] und nur wenige Arbeiten werden mit dem Ziel einer quantitativen Beschreibung des EEG apallischer Patienten durchgeführt[68,69]. Eine Zusammenstellung von EEG-Befunden im Apallischen Syndrom ist in Tabelle 6 - 5 aufgeführt.

Im Ergebnis dieser Arbeiten sind folgende Charakteristika des EEG im APS nachzuweisen:

1. das EEG apallischer Patienten ist spannungsflach (Niedervoltage),
2. es besteht eine Dominanz langsamer Wellen aus dem theta- und delta Band,
3. bisher war bei keinem apallischen Patienten ein physiologischer EEG-Befund zu erheben

Die bisher veröffentlichte Literatur lässt keine Aussagen zu spezifischen EEG-Mustern (Epilepsie-typische Muster), zur Reagibilität des EEG auf externe Stimuli oder zur Existenz alternierender/zirkadianer Rhythmen im APS zu.

#### **Der EEG-Grundrhythmus**

Wie in Tabelle 6 - 5 dargestellt, wird das Ruhe-EEG apallischer Patienten von theta- und delta-Wellen dominiert. Dieser Befund wird durch die vorliegende Untersuchungsreihe bestätigt, in der fünf Patienten einen reinen theta-Rhythmus und drei weitere Patienten eine theta/delta Mischaktivität zeigen.

Die MSTF[10,11] beschreibt, dass bei ca. 10% der Patienten im APS 'im längeren Verlauf des vegetative state ein nahezu physiologisches EEG mit fehlender Berger-Reaktion' abzuleiten sei. Obwohl in der vorliegenden Arbeit das APS bei einzelnen Patienten bereits seit 2 bzw. 8 Jahren bestand, konnte dieser Befund nicht reproduziert werden.



Die Aussage der MSTF geht auf eine Arbeit von Danze et al.[70] zurück, der bei einer Untersuchung von 15 apallischen Patienten traumatischer Genese (Dauer des APS 2 bis 14 Jahre) in einem Fall ein alpha-EEG ableitete und über das temporäre Auftreten eines alpha-Rhythmus bei drei weiteren Patienten berichtet. Die EEG-Ableitungen in frühen Stadien des APS zeigte bei allen 15 Patienten eine delta-, theta- oder theta-delta-Aktivität.

Wenngleich aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit das temporäre Auftreten eines alpha-Rhythmus kritisch zu bewerten ist, muss jedoch mindestens bei einem Patienten, der die Kriterien eines Apallischen Syndrom erfüllte, der Befund eines alpha-Rhythmus im EEG anerkannt werden.

Neben Danze et al. berichten auch anderen Autoren[17,34] über das Auftreten eines alpha- oder beta-Grundrhythmus im APS (siehe Tabelle 6 - 5). Die Definition des APS in diesen Arbeiten genügt aber nicht den Diagnosekriterien der MSTF, darüber hinaus erfolgte die Befunderhebung ausschließlich retrospektiv. Zusammengefasst ist die Existenz eines alpha-Grundrhythmus im APS anhand dieser Befunde nicht zu belegen.

Eine auch im präterminalen Koma zu beobachtende pathologische Form eines alpha-Rhythmus wurde 1970 von Binnie[71] sowie 1975 von Chokroverty[72] und Westmorland[73] als Alpha-Koma oder als monorhythmical coma[74] bezeichnet. Aus pathophysiologischer Sicht wird vermutet, dass ein vollständig deafferenziertes Gehirn eine intrinsische Eigenaktivität entwickelt, die sich in eben dieser alpha-, in seltenen Fällen auch theta- oder beta-Aktivität ausdrückt. Auf der Grundlage dieser Beobachtungen ist anzunehmen, dass die physiologischen EEG Befunde der o.g. Arbeiten[10,11,17,34,70] einem monorhythmischen EEG entsprechen. Das Fehlen einer visuellen Blockade (Berger-Reaktion), über das die Autoren bei diesen Patienten berichten, unterstützt diese Hypothese. Oliveira-Souza[75], der in seiner Arbeit von 1989 bei einem apallischen Patienten eine alpha-Aktivität im EEG nachwies, betont deswegen den Unterschied zwischen pathologischer alpha-Aktivität und einem physiologischen Alpha-Rhythmus des EEG.

### **Das isoelektrische EEG**

Innerhalb der vorliegenden Arbeit war bei keinem apallischen Patienten ein isoelektrisches EEG nachweisbar. Demgegenüber berichten sowohl die Multi Society

Task Force on PVS (MSTF)[10,11] als auch Higashi[17] von apallischen Patienten mit isoelektrischen EEG Befunden. Die Analyse dieser Arbeiten zeigt zwei Probleme:

1. Die Arbeit von Higashi lässt keine klare Trennung zwischen Koma und APS zu, so dass offen bleiben muss, ob die isoelektrischen EEG Befunde überhaupt bei apallischen Patienten abgeleitet wurden.
2. Die von der MSTF zitierten Arbeiten beruhen auf EEG-Befunden von Neugeborenen, deren klinische Entwicklung nicht auf die adulter Patienten übertragen werden kann (Arbeiten von Ashwal 1992 und Mizrahi 1985).

Im Jahr 1989 berichtete wiederum die Arbeitsgruppe von Danze[70] über isoelektrische EEG Ableitungen bei zwei Patienten im Apallischen Syndrom. Bei einem Patienten dauerte die Phase des Null-Linien EEG drei Jahre, bei einem weiteren Patienten ein Jahr. Im Verlauf entwickelten beide Patienten bei Persistenz des APS die für apallische Patienten typische theta-delta-Aktivität. Auch bei kritischer Analyse der Arbeit entsprechen die verwendeten Diagnosekriterien sowie die Methodik der EEG-Ableitungen weitgehend den Anforderungen unserer Arbeit bzw. den Kriterien der MSTF[10,11]. Die von Danze beschriebenen Patienten erfüllten somit zumindest in der Phase in der keine messbare hirnelektrische Aktivität nachweisbar war, die elektrophysiologischen Kriterien des Hirntods\*. In der Diskussion ihrer Arbeit führen Danze et al. technische Artefakte der EEG-Ableitung als mögliche Ursachen der isoelektrischen EEG-Befunde an. Aufgrund des retrospektiven Charakters enthält diese Studie auch keine Angaben über Befund und Zeitpunkt eventueller Verlaufs-EEG, im Fall eines initial isoelektrischen EEG.

Die kritische Diskussion der Befunde von Danze[70], die Ergebnisse der Literatur zum APS[62,65,68,69] und die Befunde der vorliegenden Arbeit führen zusammenfassend zum Ausschluss der Diagnose APS bei Patienten mit einem isoelektrischen EEG.

---

\* Die Hirntoddiagnostik setzt allerdings erloschene Hirnstammreflexe in der klinischen Untersuchung sowie einen Apnoetest voraus. Anhand beider Untersuchungen sind apallische Patienten klar von Patient im Hirntod zu unterscheiden. Im Rahmen der Hirntoddiagnostik erlaubt der Nachweis eines isoelektrischen EEG ausschließlich eine Verkürzung der Schwebezeit.

## **Epilepsietypische Potentiale**

Auf der Grundlage einer Literaturübersicht schätzt die Multi Society Task Force epileptiforme EEG-Aktivität im APS als untypisch ein. Dennoch zeigen fünf Patienten der vorliegenden Untersuchungsreihe intermittierend epileptiforme EEG-Aktivität. Diese Befunde bestätigen die Beobachtung von Danze et al.[70], der bei zwei Patienten mit einem APS traumatischer Genese spike-wave Aktivität beobachtete.

Die Diskrepanz zwischen den vorliegenden Befunden und den Ergebnissen der MSTF ist auf methodische Unterschiede der der EEG-Ableitung zurückzuführen. Während die Daten der Literatur auf einer Auswertung von Routine EEG beruhen (Dauer 20 Minuten; siehe Tabelle 6 - 5), war in der vorliegenden Studie epileptiforme EEG-Aktivität ausschließlich innerhalb der Langzeit-EEG Ableitungen nachweisbar. Die Phasen epileptiformer EEG-Aktivität dauerten jeweils nur wenige Sekunden, ein Status epilepticus war nicht nachweisbar. Die klinischen Zeichen eines fokalen oder generalisierten epileptischen Anfalls konnten weder durch die Beobachtung des Patienten selbst noch durch die Auswertung der Polygraphieaufzeichnungen dokumentiert werden. Das Auftreten epilepsietypischer Potentiale im EEG ist nicht von der Ätiologie des APS abhängig, sondern sowohl bei apallischen Patienten traumatischer (N=1) als auch hypoxisch / ischämischer (N=4) Genese nachweisbar.

## **Veränderung der EEG-Aktivität nach externer Stimulation**

Auf Grund elektrophysiologischer Überlegungen ist bei klinisch nachweisbarer Funktion des Mittelhirns eine Reaktivität des EEG zu erwarten[76]. Eine systematische Untersuchung dieser reizkorrelierten EEG-Veränderungen findet sich jedoch in der Literatur zum APS bisher kaum. Neben der vorliegenden Arbeit untersuchten die Arbeitsgruppen von Danze[70] und Rump[77] das EEG apallischer Patienten nach derartigen EEG-Veränderungen. Danze dokumentierte bei 7 von 15 Patienten im APS traumatischer Genese eine Modulation des EEG nach externer Stimulation.

Obwohl in der vorliegenden Untersuchungsreihe die Mehrheit der apallischen Patienten (N=10) Veränderungen des EOG, EMG oder vegetativer Parameter (Hf, Af, Körpertemperatur) infolge externer Stimulation zeigten, war eine Reaktivität des EEG nur bei zwei Patienten (ID 6, ID 11) darzustellen. Im weiteren Verlauf erlangte Patient ID 6 wieder kognitive Fähigkeiten, Patient ID 11 verblieb jedoch im APS (Tabelle 6 - 4).

Eine mögliche Erklärung des geringen Nachweises reaktiver EEG-Veränderungen in dieser Arbeit ist die Schwierigkeit, derartige Befunde in der EEG-Ableitung apallischer Patienten zu erkennen. Die Ableitungen sind in der Regel massiv von Artefakten (Muskel, Bewegung) überlagert, außerdem ist die Reaktivität des EEG außerordentlich großen tageszeitlichen Schwankungen unterworfen[76].

| <b>ID 6</b>  | <b>Parameter</b>               | <b>ID 11</b>            |
|--|--------------------------------|-------------------------|
| Hypoxie nach ARDS  | <b>Ätiologie</b>               | anaphylaktischer Schock |
| 36 Tage  | <b>Koma</b>                    | 27 Tage                 |
| 71 Tage  | <b>APS vor Aufnahme</b>        | 7 Jahre, 257 Tage       |
| 44 Tage  | <b>APS nach Aufnahme</b>       | 2 Jahre, 250 Tage       |
| spricht einfache Sätze<br>keine Körperkontrolle<br>okzipital blind | <b>outcome</b><br>(27.03.2000) | APS                     |

**Tabelle 6 – 4** Klinische Charakteristika der apallischen Patienten mit erhaltener EEG-Reaktivität auf externe Stimulation

### **Alternierende EEG-Aktivität**

Der Nachweis zeitlich wiederkehrender EEG-Muster (zirkadiane/ultradiane Rhythmik) lässt auf die Funktion von internen Taktgebern schließen und ermöglicht gleichzeitig die Untersuchung, inwieweit externe Zeitgeber diese Rhythmen beeinflussen (siehe Abschnitt 5.1.4 und Tabelle 6 - 3).

Durch eine Spektralanalyse (Fourier-Transformation, FFT) der Langzeit-EEG Daten war es möglich, bei acht Patienten alternierende EEG-Muster nachzuweisen. Tracik und Mitarbeiter[60] bestätigen diesen Befund und zeigen in ihrer Arbeit zusätzliche Rhythmen (Melatonin Konzentration). Darüber hinaus demonstrieren sie, dass die zirkadian organisierten EEG-Veränderungen durch externe Zeitgeber, zum Beispiel Nahrungsaufnahme und Tageslicht, beeinflusst werden.

Der bisher von Zschocke[76] und Rimpl[77] beschriebene „*Verlust aller alternierenden EEG-Phänomene und der Reaktivität des EEG*“ im APS ist auf Grund der o.g. Befunde nicht zu stützen.

Auf der Grundlage der EEG-Befunde dieser Studie und der kritischen Betrachtung der Literatur zum EEG apallischer Patienten sind folgende Aussagen über das EEG im APS zu treffen:

1. Das Auftreten eines isoelektrischen EEG ist im APS nicht zu begründen und sollte zu einer Kontrolle der EEG-Ableitung bzw. zur Diskussion der Diagnose APS führen. Der exakte Nachweis eines isoelektrischen EEG im APS existiert in der Literatur bisher nicht.
2. Auch der Befund eines reaktiven alpha-EEG im APS ist derzeit nicht zu bestätigen. Die Dominanz eines alpha-Rhythmus, der nicht durch externe Stimuli moduliert wird (areaktives EEG), stellt einen seltenen Befund von Patienten im APS dar und entspricht wahrscheinlich einem monorhythmischen EEG.
3. Der typische EEG-Befund apallischer Patienten entspricht einer spannungsarmen, unregelmäßigen theta-delta-Aktivität in Form flacher alpha- und theta-Wellen.

| Autor                           | Fälle / Ätiologie  | Grundrhythmus |            |             |             |                      | Verlauf  |
|---------------------------------|--|---------------|------------|-------------|-------------|----------------------|--|
|                                 |  | alpha         | beta       | theta       | delta       | isoelektrisch        |  |
| Childs N L<br>1996[33]          | 1 / SHT  |               |            | ✓           |             |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>spannungsflaches EEG</li> <li>Befundkonstanz nach 24 Monaten</li> </ul>   |
| Arts W F M<br>1985[39]          | 1 / SHT  | ✓             |            |             |             |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>diffuse langsame Wellen</li> </ul>  |
| Chang Y T et al.<br>1991[78]    | 1 / Hypoxie  |               |            |             | ✓           |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>delta-Aktivität (5-jähriges Kind)</li> </ul>  |
| Higashi K<br>1977[17], 1981[79] | 47 / unklar  | ✓<br>(N=12)   | ✓<br>(N=2) | ✓<br>(N=20) | ✓<br>(N=10) | ✓<br>(N=3)           | <ul style="list-style-type: none"> <li>keine Korrelation zwischen EEG und outcome</li> </ul>   |
| Li S<br>1993[69]                | 5 / Hypoxie  |               |            |             |             | nie<br>isoelektrisch | <ul style="list-style-type: none"> <li>unspezifische, langsame Wellen</li> <li>niedrige Amplitude</li> </ul>   |
| Wiethölter S<br>1997[66]        | 13 / SHT<br>6 / Blutung<br>9 / Hypoxie<br>2 / Enzephalitis |               |            |             |             |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>84% bihemisphärische Störungen<br/>(mäßige oder schwere AV, bilaterale Foci oder Amplitude &lt; 20 µV)</li> </ul> |
| Rosenberg G A<br>1977[38]       | 1 / Ischämie   |               |            | ✓           | ✓           |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Schlafspindeln<br/>(Patient im Koma)</li> </ul>   |
| Giubilei F<br>1995[34]          | 10 / unklar  |               |            |             |             |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Schlafarchitektur idem (Patienten : Probanden)<br/>(Patienten im MCS)</li> </ul>                                  |
| Kamondi A<br>1993[80]           | 1 / Ischämie   | ✓             |            |             |             |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>non-reactive rhythmic alpha-pattern</li> </ul>  |
| Danze F<br>1989[70]             | 15 / SHT<br>Studienbeginn                                  |               |            | ✓<br>(N=6)  | ✓<br>(N=9)  |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>retrospektive Daten</li> <li>Patienten erfüllen im Verlauf nicht mehr die Kriterien des APS</li> </ul>            |
|                                 | 15 / SHT<br>Verlauf  | ✓<br>(N=4)    |            | ✓<br>(N=4)  | ✓<br>(N=5)  | ✓<br>(N=2)           |  |
|                                 | 15 / SHT<br>Studienende                                    | ✓<br>(N=1)    |            | ✓<br>(N=8)  | ✓<br>(N=6)  |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>kontrollierte EEG Ableitung</li> </ul>  |
| Eigene Befunde                  | 12   | ✓<br>(N=1)    |            | ✓<br>(N=5)  | ✓<br>(N=3)  |                      |  |

**Tabelle 6 – 5** Literaturübersicht zu EEG - Befunden im APS (leere Felder = keine Angaben in der Literaturstelle) - Fortsetzung

### **6.3.2 Evozierte Potentiale (EP) im Apallischen Syndrom**

Die Untersuchung evozierter Potentiale ermöglicht eine objektive und nicht invasive Untersuchung verschiedener Anteile des sensiblen Systems. Die Ableitung von somatosensibel, akustisch und visuell evozierten Potentialen dient so der Beschreibung des Apallischen Syndroms:

1. Dem bisherigen neuropathologischen Verständnis folgend entspricht ein APS einer (vollständigen) Deafferenzierung des zerebralen Kortex. Da EP sehr sensitiv Störungen des sensiblen Systems anzeigen, sollten im APS keine kortikalen Antwortpotentiale nachweisbar sein. Die Ableitung der EP hätte dann diagnostische Bedeutung.
2. Eine Voraussetzung zur Beurteilung reizkorrelierter Reaktionen apallischer Patienten ist der Nachweis einer intakten Reizaufnahme und -verarbeitung. Zum Beispiel kann das Fehlen einer motorischen Reaktion nach akustischer Reizung bei gleichzeitigem Verlust der akustisch evozierten Potentiale nicht zweifelsfrei einer kognitiven Störung zugeordnet werden, sondern begründet sich möglicherweise auf einem Defekt der peripheren akustischen Reizverarbeitung. Die Ableitung der EP ermöglicht dafür eine modalitätsspezifische Untersuchung des sensiblen Systems.
3. Die Analyse der unterschiedlichen EP-Komponenten erlaubt darüber hinaus die Lokalisation einzelner Defekte im sensiblen System, wodurch wiederum die Interpretation von reizkorrelierten Reaktionen möglich ist.
4. Mehrere Autoren beschreiben den prädiktiven Wert somatosensibel evozierter Potentiale in der Akutphase schwerer neurologischer Erkrankungen. Derzeit ist offen, inwieweit diese Ergebnisse auf Patienten im APS übertragen werden können.

Trotz der Vielzahl von Veröffentlichungen zum Thema evozierter Potentiale fehlt in der Literatur bisher eine Systematik entsprechender Befunde von Patienten im APS. Tabelle 6 - 6 fasst die Ergebnisse EP aus Fallberichten und anderen Untersuchungen zum APS zusammen.

| Autor                  | Patienten /<br>Ätiologie | SEP                      |  |                                | AEP        |                         |                       | prognostische Wertigkeit /<br>Kommentar                 |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|--|--------------------------------|------------|-------------------------|-----------------------|---|
|                        |                          | N13 normal<br>N20 normal | N13 normal<br>N20 erloschen            | N13 erloschen<br>N20 erloschen | normal     | Perceptions-<br>störung | Hirnstamm-<br>störung |   |
| Chen R<br>1996[64]     | 2 / Hypoxie              | ✓                        |  |                                |            |                         |                       | gemessen im Koma, im<br>Verlauf APS                     |
| Hansotia<br>1985[68]   | 8 / ?                    |                          | ✓<br>CCT verlängert                    |                                | ✓          |                         |                       | SEP ↓ ~ klinischer Verlauf ↓                            |
| Li S<br>1993[69]       | 5 / SHT                  |                          | ✓                                      |                                | ✓          |                         |                       | SEP ↓ ~ klinischer Verlauf ↓                            |
| Wiethölter<br>1997[66] | 30 / ?                   | ✓<br>N = 6*              | ✓<br>N = 19                            | ✓<br>N = ?                     | ✓          |                         |                       | SEP ↓ ~ klinischer Verlauf ↓;<br>(*ein Patient im APS)  |
| Judson<br>1990[81]     | 2 / SHT                  |                          | ✓                                      |                                |            |                         |                       | gemessen im Koma, im<br>Verlauf APS                     |
| Zeitlhofer<br>1991[82] | 22 / SHT                 |                          | ✓<br>N = 3                             |                                |            |                         |                       | keine Korrelation zwischen<br>klinischem Verlauf und EP |
| Houlden<br>1990[83]    | 6 / SHT                  |                          | ✓<br>N = 3 bilateral; N = 3 unilateral |                                |            |                         |                       | gemessen im Koma, im<br>Verlauf APS                     |
| Childs N L<br>1996[33] | 1 / SHT                  |                          | ✓                                      |                                | ✓          |                         |                       | SEP ↓ ~ klinischer Verlauf ↓                            |
| Eigene<br>Daten        | 11                       | ✓<br>N = 2               | ✓<br>N = 7                             | ✓<br>N = 3                     | ✓<br>N = 4 | ✓<br>N = 5              | ✓<br>N = 2            |   |

**Tabelle 6 – 6** Befunde evozierter Potentiale (EP) apallischer Patienten (SHT = Schädelhirntrauma; CCT= central conduction time; SEP ↓ ~ klinischer Verlauf ↓ = Korrelation zwischen pathologischem SEP und schlechtem klinischen Verlauf)



### **6.3.2.1 Somatosensibel evozierte Potentiale – SEP**

Zur Beurteilung der SEP wurden zwei Potentialkomponenten ausgewertet. Eine etwa 13 msek. nach Reizung nachweisbare negative Welle (N13), die durch synaptische Umschaltung somatosensibler Afferenzen im Nucleus cuneatus des Hinterhorns[28] entsteht, sowie eine ca. 20 msek. nach Stimulation auftretende negative Potentialschwankung (N20), deren Grundlage postsynaptische Potentiale apikaler Dendriten von kortikalen Pyramidenzellen[28] bilden. Während ein Ausfall der N13 eine periphere Störung des somatosensiblen Systems anzeigt, deutet der Ausfall der N20 auf eine Läsion im Bereich des Tractus thalamocorticalis bzw. der Postzentralregion hin.

Zahlreiche Arbeitsgruppen untersuchten bisher den prädiktiven Wert des SEP hinsichtlich der weiteren klinischen Entwicklung nach einer zerebralen Schädigung. Diese Arbeiten zeigen übereinstimmend, dass ein frühzeitiger und bilateraler Verlust des kortikalen Primärkomplexes (N20/P25) mit einem schlechten klinischen Verlauf (Tod oder APS) einhergeht (negativer prädiktiver Wert 90 - 100%[63,64,81,82,84,85]). Die prognostische Wertigkeit physiologischer SEP-Potentiale ist im Vergleich dazu deutlich geringer[86] (positive predictive value = 71%[85]).

Erwartungsgemäß zeigen in der vorliegenden Studie die Mehrzahl der Patienten (N=6) einen Ausfall der kortikalen Potentialantwort (N20) bei erhaltenem peripheren Potential (N13). Bei jeweils zwei weiteren Patienten lag ein vollständiger Ausfall der SEP bzw. ein physiologischer SEP-Befund (ID 3, 8) vor.

Die SEP Befunde apallischer Patienten entsprechen somit denen, die bereits in der Frühphase einer Hirnschädigung die Entwicklung eines APS anzeigen. Im Unterschied zur Frühphase verliert die Methode jedoch im APS ihre prognostische Bedeutung. Die klinische Entwicklung apallischer Patienten mit normalen SEP (siehe eigene Daten: Pat 3 & 8, Tabelle 6 - 7; sowie Arbeiten von Chen[64] und Wiethölter[66] Tabelle 6 - 6) unterschied sich nicht vom Verlauf apallischer Patienten mit bilateral erloschenen SEP. Die Ableitung von SEP im APS mit dem Ziel einer prognostischen Beurteilung kann somit nicht empfohlen werden.

| <b>ID 3</b>         | <b>Parameter</b>               | <b>ID 8</b>         |
|---------------------|--------------------------------|---------------------|
| Ischämie            | <b>Ätiologie</b>               | Ischämie            |
| 13 Tage             | <b>Dauer des Koma</b>          | 4 Tage              |
| 31 Tage             | <b>APS vor SEP</b>             | 1 Jahre, 272 Tage   |
| 3 Jahre, 106 Tage   | <b>APS nach SEP</b>            | 2 Jahre, 297 Tage   |
| Apallisches Syndrom | <b>outcome</b><br>(27.03.2000) | Apallisches Syndrom |

**Tabelle 6 – 7** Klinische Charakteristika der apallischen Patienten mit physiologischen SEP Befunden

### **6.3.2.2 Akustisch evozierte Potentiale – AEP**

#### **Akustisch evozierte Hirnstammpotentiale (BAEP, FAEP)**

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen AEP-Befunde apallischer Patienten (N=11) zeigen deutliche intraindividuelle Unterschiede. Bei fünf Patienten bestand eine Störung der Potentiale III bis V, deren Generatoren im Hirnstamm vermutet werden (III – Nucleus cochlearis vent. et dors.; IV – Olivenkomplex; V – Colliculus inferior)[28]. Bei zwei weiteren Patienten lag eine Störung der AEP im Bereich der Welle I/II vor, was einer Leitungsstörung im Verlauf des VIII. Hirnnerven entspricht. Etwa ein Drittel der Patienten (4 von 11) zeigte regelrechte Latenzen und Amplituden der AEP.

Über den Nachweis physiologischer AEP bei apallischen Patienten unterschiedlicher Ätiologie berichten auch andere Autoren (siehe Tabelle 6 - 6). Weder die Ergebnisse aus der Literatur noch die von uns erhobenen Befunde erlauben aber eine Zuordnung von spezifischen AEP-Befunden (physiologisch, Ausfall der Wellen I/II, Ausfall der Wellen III/V) zu einem APS einer bestimmten Ätiologie (traumatisch vs. hypoxisch/ischämisch) (siehe Tabelle 6 - 8).

Die im Vergleich zur SEP-Untersuchung hohe Zahl physiologischer AEP-Befunde beruht auf der Auswertung ausschließlich früher akustisch evozierter Potentiale (FAEP, brainstem auditory evoked potentials - BAEP), die im Bereich des Nucleus cochlearis des Hirnstamms bzw. peripher, im Bereich des VIII. Hirnnerven, generiert werden. Da die einem APS zugrunde liegenden Läsionen aber überwiegend supratentoriell lokalisiert sind bzw. den Thalamus (bilateral) betreffen[1,5,70,87] (siehe Abbildung 2 - 1), sind die im Hirnstamm generierten evozierten Potentiale meist erhalten.

Im Gegensatz zu den SEP liegt die Bedeutung der FAEP apallischer Patienten nicht in der Einschätzung der Prognose, sondern in der Beurteilung der im Hirnstamm gelegenen Anteile der Hörbahn. In diesem Bereich der Hörbahn zweigen Kollateralen ab, die als Bestandteil verschiedener Reflexbögen[37] zu reflektorischen motorischen Phänomenen apallischer Patienten führen können:

1. N. vestibulocochlearis → Nucleus cochlearis dorsalis → Fasciculus longitudinalis medialis → *Augenmuskelkerne*; bewirkt konjugierte Augenbewegung in Richtung eines Geräusches
2. N. vestibulocochlearis → Nucleus cochlearis dorsalis → Formation reticularis → *ARAS*; bewirkt Weckreaktion
3. Colliculi inferiores → Area praetectalis → Tractus tectospinalis → *motorische Vorderhornzelle*; bewirkt Kopfwendung zur Quelle eines Geräusches

Bei einem apallischen Patienten mit physiologischen FAEP wären demnach (akustische) Orientierungsphänomene zu vermuten.

| Parameter                   | ID 6                        | ID 7              | ID 10          | ID 21             |
|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|----------------|-------------------|
| <b>Etiologie</b>            | Hypoxie                     | Ischämie          | Ischämie       | Ischämie          |
| <b>Diagnose</b>             | VS                          | VS -              | VS -           | PVS               |
| <b>VS vor Untersuchung</b>  | 71 Tage                     | 3 Tage            | 20 Tage        | 90 Tage           |
| <b>VS nach Untersuchung</b> | 44 Tage                     | 3 Jahre, 319 Tage | 21 Tage        | 3 Jahre, 268 Tage |
| <b>Verlauf</b>              | minimal consciousness state | exitus letalis    | exitus letalis | PVS               |
| <b>AEP</b>                  | Normalbefund                | Normalbefund      | Normalbefund   | Normalbefund      |

**Tabelle 6 – 8** Klinische Charakteristika von apallischen Patienten mit physiologischen Untersuchungsergebnissen akustisch evozierter Potentiale (AEP); (VS - vegetative state; PVS - APS)

### Ereigniskorrelierte Potentiale – P<sub>300</sub>

Um Einsicht in die Verarbeitung akustischer Signale in Bereichen proximal des Colliculi inferiores (FAEP Welle V) zu erhalten, wurden bei drei Patienten (ID 11, 22 und 24)

späte akustisch evozierte Potentiale ( $P_{300}$ , Ereigniskorrelierte Potentiale - EKP) untersucht. Diese  $P_{300}$  entsteht durch die Repräsentation von zwei unterschiedlichen Reizen in zufälliger Reihenfolge und mit unterschiedlicher Auftrittswahrscheinlichkeit (2-Stimulus-Diskriminations-Paradigma, Odball-Paradigma).

Aufmerksamkeit und Erwartungshaltung des Probanden (definieren nach der klassischen Informationstheorie den Betrag der Information) bestimmen die Amplitude der  $P_{300}$ , während die Latenz u.a. von der Komplexität des Reizes abhängt[28]. Das Fehlen der  $P_{300}$  innerhalb der vorliegenden Studie erscheint somit plausibel, da apallische Patienten per se keine Aufmerksamkeit bzw. Erwartungshaltung entwickeln können (siehe Tabelle 6 - 9).

| Parameter               |           | ID 11               | ID 22           |       | ID 24              |
|-------------------------|-----------|---------------------|-----------------|-------|--------------------|
| Ätiologie               |           | Anaphylaxie         | Ischämie        |       | Ischämie           |
| Diagnose                |           | PVS                 | VS              |       | PVS                |
| VS vor Untersuchung     |           | unbekannt           | 30 Tage         |       | 2 Jahre<br>92 Tage |
| VS nach Untersuchung    |           | 2 Jahre<br>250 Tage | 2 Jahre, 3 Tage |       | 1 Jahr<br>114 Tage |
| outcome<br>(27.03.2000) |           | PVS                 | PVS             |       | PVS                |
| <b>AEP</b>              | I - II    | ✓                   | –               |       | ✓                  |
|                         | III - V   | –                   | –               |       | –                  |
|                         | $P_{300}$ | –                   | –               |       | –                  |
| <b>SEP</b>              | N13       | ✓                   | re. –           | li. ✓ | –                  |
|                         | N20       | –                   | –               |       | –                  |
| <b>VEP</b>              | P100      | –                   | re. ✓           | li. – | ✓                  |

**Tabelle 6 – 9** Ereigniskorrelierte Potentiale ( $P_{300}$ ) im APS

Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie berichtet Rappaport[88] über erhaltene, passiv auslösbare  $P_{300}$  ( $PP_{300}$ ) bei apallischen Patienten traumatischer Genese. Glass[89] weist in einer Gruppe von Patienten mit einem «post coma unawareness state» (Diagnosekriterien entsprechen nicht denen der Multi Society Task

Force on PVS[11]) bei drei Patienten eine positive  $P_{300}$  nach. Weitere Autoren wiesen eine  $P_{300}$  auch bei Patienten im Koma nach (Tabelle 6 - 10).

| Autor                  | Patienten | Diagnose            | $P_{300}$ | Kommentar  |
|------------------------|-----------|---------------------|-----------|--|
| Mazzini<br>2001[90]    | 21        | SHT                 | $N < 21$  | - $P_{300}$ Latenz ~ neurologisches Defizit  |
| Keren<br>1998[91]      | 16        | SHT                 | ✓         | - $P_{300}$ Latenz ~ neurologisches Defizit  |
| Glass<br>1998[89]      | 8         | PCU                 | $N = 3$   | - pos. $P_{300}$ : 2 / 3 Patienten verlassen Koma<br>- neg. $P_{300}$ : Koma persistiert |
| Mutschler<br>1996[92]  | 20        | Koma<br>hypoxisch   | $N = 6$   | - pos. $P_{300}$ : 3 / 6 Patienten verlassen Koma<br>- neg. $P_{300}$ : Koma persistiert |
| De Giorgio<br>1993[93] | 20        | Koma<br>hypoxisch   | $N < 20$  | - Auslösbarkeit $P_{300}$ ~ GCS<br>- Auslösbarkeit $P_{300}$ ~ Vigilanz                  |
| Gott<br>1991[94]       | 20        | Koma<br>hypoxisch   | $N = 6$   | - Auslösbarkeit $P_{300}$ ~ GCS<br>- Auslösbarkeit $P_{300}$ ~ Vigilanz                  |
| Rappaport<br>1991[88]  | 8         | VS / MCS            | ✓         |  |
| Reuter<br>1989[95]     | 35        | Koma<br>traumatisch | $N = 4$   |  |

**Tabelle 6 – 10** Literaturübersicht ereigniskorrelierter Potentiale ( $P_{300}$ ) im APS (VS: vegetative state; MCS: minimally consciousness state; PCU: post-coma-unawareness-state; SHT: Schädelhirntrauma)

Auch wenn die von Glass und Rappaport untersuchten Patienten nicht zweifelsfrei der Diagnose APS entsprechen (extremely severe disabled or vegetative state), führen die o.g. Befunde zu der Frage, welche Bedeutung einer erhaltenen  $P_{300}$  im APS oder Koma zukommt.

Die Beantwortung dieser Frage wird dadurch erschwert, dass bisher auch bei Gesunden der Ursprung der  $P_{300}$  nicht vollständig geklärt ist. Während einige Autoren die Generatoren der  $P_{300}$  in kortikale Strukturen vermuten (Hippocampus, fronto-zentraler Kortex), favorisieren andere Arbeitsgruppen den Thalamus als Ursprung der  $P_{300}$  (siehe Zusammenfassung bei Trimmel[96] und Stöhr[28]). Zumindest im letzteren Fall wäre auch eine Ausbildung der  $P_{300}$  im APS denkbar.

Eine weitere Schwierigkeit ist, dass bisher auch die Bedeutung der  $P_{300}$  widersprüchlich diskutiert wird. Als hypothetische Konstrukte der  $P_{300}$  werden Orientierungsreaktionen, Mustervergleiche, Gedächtnissuchoperationen, Kontextaktualisierung und kognitive Verarbeitung postuliert[28].

Derzeit werden bei der Beurteilung der  $P_{300}$  drei Komponenten unterschieden: P3a, P3b und eine positive langsame Welle P3e[96]. Während die P3a am deutlichsten bei unerwarteten, aufgabenirrelevanten Reizen auftritt[97,98] (Novelty[99]), wird die P3b durch seltene aufgabenrelevante Ereignisse oder durch Reize bei Daueraufmerksamkeit ausgelöst (Memorisation[99]). Die allgemeine Bezeichnung  $P_{300}$  bezieht sich in den meisten Fällen auf die P3b Komponente. Nach Untersuchungen mehrerer Autoren zeigt die P3a charakteristische Eigenschaften einer Orientierungsreaktion (siehe Diskussion bei Stöhr[28]).

Eine mögliche Interpretation der  $P_{300}$  im APS besteht darin, dass die bei apallischen Patienten abgeleitete Potentialänderung nicht Ausdruck einer kognitiven Informationsverarbeitung (P3b) ist, sondern vielmehr einer Orientierungsreaktion im Sinne der P3a Komponente entspricht.

Diese Hypothese wird durch die Arbeit von Rappaport[88] gestützt, der bei apallischen Patienten während einer 2-Reiz-Diskriminationsaufgabe (Oddball-Paradigma) eine  $P_{300}$  häufiger nach dem frequenten als nach dem infrequenten Reiz nachwies. Des Weiteren zeigten in dieser Arbeit apallische Patienten auch nach repetitiver Präsentation eines identischen Reizes (non- $P_{300}$ -paradigm)  $P_{300}$  ähnliche Potentiale. Die Autoren vermuten, dass die gestörte Habituationfähigkeit im APS eine korrekte Neuigkeitsbewertung (novelty) repetitiver Reize verhindert. Jeder Stimulus wird demnach, unabhängig von der Häufigkeit seines Auftretens, wie ein neuer Stimulus verarbeitet und führt elektrophysiologisch zu  $P_{300}$  ähnlichen Potentialen (Pseudo- $P_{300}$ )[88].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen zwar den Befund einer gestörten Habituation im APS, eine  $P_{300}$  war dagegen nicht abzuleiten. Der fehlende Nachweis der  $P_{300}$  in dieser Studie ist auf eine Läsion der Hörbahn (Welle I/II oder III-V der AEP) zurückzuführen, die bei allen hinsichtlich der  $P_{300}$  untersuchten Patienten nachweisbar war.

### 6.3.2.3 Visuell evozierte Potentiale – VEP

Die Zuordnung einzelner VEP-Komponenten zu bestimmten anatomischen Strukturen ist bisher noch nicht vollständig gelungen. Die P100 wird wahrscheinlich von Neuronen des visuellen Kortex (V1, Area 17) generiert, die ca. 100 msec nach visueller Stimulation durch retino-kortikale Afferenzen erregt werden[28]. Unabhängig von der Lokalisation führt eine Schädigung des direkten visuellen Traktes (Retina – Chiasma opt. – Corpus geniculatum lat. – magnozellulärer / parvozellulärer Kanal – striärer Kortex [V1, Area 17]) zu einer Latenzverlängerung, einer Amplitudenminderung oder dem vollständigen Ausfall dieses Potentials.

In der vorliegenden Studie zeigten zwei Patienten nach visueller Stimulation (ID 22, ID 24) zumindest unilateral kortikale Potentiale annähernd physiologischer Latenz und Amplitude. Die klinischen Daten dieser Patienten wurden bereits in Tabelle 6 - 9 dargestellt. Bei der Mehrheit der Patienten war nach visueller Stimulation allerdings kein kortikales Potential (P100) ableitbar.

| Autor                 | Patienten | Diagnose                       | VEP-P100          | Kommentar  |
|-----------------------|-----------|--------------------------------|-------------------|--|
| Nakamura<br>1988[100] | 22        | APS                            | teils             | - ungenügende Definition des APS (komplettes und inkomplettes APS)                           |
| Guerit<br>1994[101]   | ?         | APS                            | teils             | - erloschene kortikale Potentiale bei erhaltenen Hst. Potential ~ Hypoxie                    |
| Ferbert<br>1986[102]  | 1         | Hirnstammtod<br>(Pons Blutung) | ✓<br>(verlängert) | - alle Hirntod-Kriterien erfüllt, ausgenommen des EEG  |
| Machado<br>1993[103]  | 30        | Hirntod                        | ✓                 | - bei allen Patienten deformiertes VEP ableitbar   |
| Kaukinen<br>1995[104] | 1         | Hirntod<br>(Trauma)            | ✓<br>(deformiert) | - VEP 3 h nach Hirntod Diagnose<br>- EEG Aktivität erlischt nach 40 h                        |
| Zwarts<br>2001[105]   | 1         | Hirnstammtod<br>(Blutung/Ödem) | ✓                 | - EEG diffus verlangsamt (7-8 Hz)<br>- Tod 15 Min. nach Beendigung der maschinellen Beatmung |
| Eigene<br>Daten       | 8         | VS-, VS, PVS                   | ✓<br>N = 2*       | * bei einem Patienten nur unilateral   |

**Tabelle 6 – 11** Visuell evozierte Potentiale (VEP) im APS und bei Patienten im Hirntod/Hirnstammtod

Ein Vergleich der vorliegenden Befunde mit Daten der Literatur ist aufgrund fehlender Studien zu VEP im APS nur begrenzt möglich. Zwei Arbeitsgruppen, die VEP im APS untersuchten, berichten über erhaltene kortikale Potentiale bei apallischen Patienten. Nakamura et al.[100] weicht allerdings bei der Auswahl der Patienten deutlich von den Kriterien der MSTF zur Definition des APS[11] ab. Guerit et al.[101] untersucht vordergründig den gemeinsamen prognostischen Wert von AEP, SEP und VEP (three-modality evoked potentials), so dass die einzelne VEP-Befunde der Arbeit nicht zu entnehmen sind.

#### **6.3.2.4 Zusammenfassung der EP-Befunde**

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Untersuchung evozierter Potentiale im APS zu einem breiten Spektrum an Befunden führt. Trotz dieser Heterogenität ist ein typisches Muster von EP-Befunden nachzuweisen. Die Mehrzahl apallischer Patienten zeigt einen Ausfall der kortikalen Potentiale bei variabel erhaltenen EP auf der Ebene des Hirnstamms (SEP: N13, AEP: Welle II-V).

Auch die Arbeitsgruppe um Guerit[101] beschreibt eine hohe Befundvariabilität evozierter Potentiale im APS. Gleichzeitig weisen die Autoren eine Abhängigkeit einzelner EP-Ergebnisse von der Ätiologie des APS nach:

1. Die Kombination von erloschenen kortikalen EP und erhaltenen Hirnstamm-Potentialen (SEP: N13, AEP: Welle II-V) ist vorrangig bei apallischen Patienten hypoxisch/ischämischer Genese zu beobachten.
2. Der Nachweis subkortikal gestörter SSEP (N13) und variabel erhaltener AEP (Welle IV) sowie VEP (P100) entspricht dem typischen EP-Befund apallischer Patienten traumatischer Genese.

Während in der Frühphase einer neurologischen Schädigung (Koma) die Ergebnisse der EP gut mit dem klinischen Verlauf der Patienten korrelieren[86,106], besitzen die EP im APS keinen positiven oder negativen prädiktiven Wert.

Die Bedeutung der EP im APS besteht vielmehr in der Beurteilung reizkorrelierter Reaktionen apallischer Patienten durch den Nachweis einer intakten Reizaufnahme und -verarbeitung. Anhand der EP-Ergebnisse ist eine gezielte sensorische Stimulation apallischer Patienten, zum Beispiel im Rahmen von Rehabilitationsbehandlungen, möglich (zum Beispiel keine visuelle Stimulation bei bilateralem Ausfall der VEP).



Der Nachweis erhaltener kortikaler EP bei apallischen Patienten lässt folgende Aussagen zu:

1. Trotz der ausgeprägten Deafferenzierung erfolgt im APS eine Präsentation externer Reize in primären/sekundären rezeptiven Arealen des Kortex.
2. Innerhalb dieser primären/sekundären rezeptiven Areale findet eine synaptische Informationsübertragung auf kortikale Neurone statt.
3. Sowohl das Überleben als auch die Funktion dieser Neuronenverbände bleibt während eines APS dauerhaft erhalten.

Den vorliegenden Befunden folgend bedingt ein APS keine vollständige Deafferenzierung des Kortex. Der klinische Zustand des APS entspricht vielmehr einem weitreichenden Verlust integrativer und assoziativer Funktionen des ZNS.

## **7 Schlüsselsymptome des Apallischen Syndroms**

Durch die Diagnose APS werden Patienten beschrieben, bei denen keine Zeichen eines kognitiven Verhaltens nachweisbar sind. Gelegentlich berichten aber Angehörige oder das Pflegepersonal über Verhaltensweisen der Betroffenen, die auf bewusste motorische Handlungen oder auf eine erhaltene Wahrnehmung der Patienten schließen lassen. Diese Reaktionen sind meist nicht reproduzierbar oder auf reflektorische Reaktion ohne Beteiligung höherer kortikaler Zentren zurückzuführen. Dem behandelnden Arzt fällt es in der Regel schwer diesen Nachweis zu führen.

Um die Diagnosestellung des Apallischen Syndroms zu vereinfachen, werden im Folgenden (Tabelle 7 - 1, Tabelle 7 - 2) die Ergebnisse dieser Arbeit und der Literatur systematisch dargestellt und ihre Bedeutung für das APS bewertet. Untersuchungsbefunde, die zur Diagnose eines APS notwendigerweise erhoben werden müssen, und solche, deren Nachweis die Diagnose APS ausschließen, werden als Schlüsselsymptome des APS besonders herausgestellt. Diese Systematik ermöglicht dem behandelnden Arzt einzelne Untersuchungsergebnisse eines Patienten hinsichtlich der Spezifität für ein APS zu bewerten und den Verdacht auf das Vorliegen eines APS zu erhärten oder ggf. weitere differentialdiagnostische Maßnahmen anzuschließen

| klinischer Befund   | Häufigkeit der Symptome ... |                     |                      |
|---|-----------------------------|---------------------|----------------------|
|   | ... in der Studie [N = 16]  | ... in der MSTF[10] | ... in der Literatur |
| <b>Obligate Symptome</b>  |                             |                     |                      |
| • erhaltener Schlaf-Wach Rhythmus   | N = 16                      | obligat             |                      |
| • kein Erkennen von sich selbst oder der Umwelt   | N = 16                      | obligat             |                      |
| • keine Möglichkeit zur Interaktion mit Anderen   | N = 16                      | obligat             |                      |
| • Verlust reproduzierbarer, sinnvoller oder willkürlicher Verhaltensänderungen infolge externer Stimulation | N = 16                      | obligat             |                      |
| • Verlust von Sprachproduktion und -verständnis   | N = 16                      | obligat             |                      |
| • weitgehend erhaltene Hirnstamm-, spinale-, hypothalamische- und autonome Reflexe                          | N = 16                      | obligat             |                      |
| • Blasen- und Darminkontinenz   | N = 16                      | obligat             |                      |
| <b>Unterstützende Symptome</b>  |                             |                     |                      |
| • Muskeltonuserhöhung - Spastik   | N = 9                       | keine Angaben       | [2,33,39,40]         |
| • Dekortikationshaltung   | N = 5                       | keine Angaben       | [2,33,39,40]         |
| • Automatismen (spontan) (schmatzen, kauen, gähnen, schlucken)  | N = 12                      | häufig              | [2,33,39,40]         |
| • Stereotypien (nach Reiz)  | N = 6                       | häufig              | [2,39,40]            |
| • Startle-Reaktion infolge Reizung  | N = 10                      | häufig              | [2,33,39,40]         |
| • Primitivreflexe   | N = 5                       | häufig              | [36]                 |
| • periodisch-alternierende Augenbewegungen  | N = 12                      | keine Angaben       | [2,33,39,40]         |
| • schwimmende ( <i>roving</i> ) Augenbewegungen   | N = 4                       | häufig              | [2,33,39,40]         |

**Tabelle 7 - 1** Systematik klinischer Untersuchungsbefunde im Apallischen Syndrom

| klinischer Befund                            | Häufigkeit der Symptome ... |                     |   |
|--|-----------------------------|---------------------|---|
|  | ... in der Studie [N = 16]  | ... in der MSTF[10] | ... in der Literatur  |
| <b>Seltene Symptome</b>                      |                             |                     |   |
| • Divergenz der Sehachsen                    | N = 3                       | keine Angaben       | [2]   |
| • Nystagmus                                  | N = 0                       | keine Angaben       | [35,36,56,57,58]  |
| • OCR, VOR                                   | N = 0                       | häufig              | [2,35,40]   |
| <b>Ausschlußkriterien</b>                    |                             |                     |   |
| • Dezerebrationshaltung                      | N = 0                       | keine Angaben       | bisher nicht bei APS Patienten beschrieben                        |
| • Massenbewegungen, Wälzbewegungen           | N = 0                       | selten              | [2] bisher nicht bei APS Patienten beschrieben                    |
| • keine Spontanmotorik                       | N = 0                       | selten              | [40] sehr kurze Beobachtungszeit                                  |
| • Habituation                                | N = 0                       | keine Angaben       | [40]  |
| • optokinetischer Nystagmus                  | N = 0                       | keine Angaben       | [40]  |
| • (reflexive) visuelle Orientierungssakkaden | N = 0                       | selten*             | [39] Nachweis in nur einer Arbeit<br>*Nachweis im APS bei Kindern |
| • Augenfolgebewegungen (eye tracking)        | N = 0                       | selten              |   |

**Tabelle 7 - 1** Fortsetzung

| Untersuchungsbefund / Relevanz                          |                 | Häufigkeit der Befunde...  |                     |   |
|---|-----------------|----------------------------|---------------------|---|
|   |                 | ... in der Studie [N = 12] | ... in der MSTF[10] | ... in der Literatur  |
| <b>Elektroenzephalographie</b>                          |                 |                            |                     |   |
| • $\phi - \delta$ Mischaktivität                        | <b>häufig</b>   | N = 8                      | häufig              |   |
| • Niedervoltage   | <b>häufig</b>   | N = 8                      | häufig              |   |
| • intermittierende epileptische EEG-Aktivität           | <b>selten</b>   | N = 5                      | keine Angaben       | [70]  |
| • Reagibilität des EEG auf externe Reize                | <b>selten</b>   | N = 2                      | keine Angaben       | [70]  |
| • non-reactive $\alpha$ -pattern                        | <b>selten</b>   | N = 0                      | keine Angaben       | [80]<br>- im Sinne eines $\alpha$ - Koma  |
| • $\alpha$ - Grundrhythmus (reactive $\alpha$ -pattern) | <b>exklusiv</b> | N = 0                      | keine Angaben       | [17,39,70,79]<br>- Diagnosekriterien entsprechen nicht der MSTF[10]   |
| • isoelektrisches EEG                                   | <b>exklusiv</b> | N = 0                      | keine Angaben       | [17,70,79]<br>- Diagnosekriterien entsprechen nicht der MSTF[10]<br>- retrospektive Daten<br>- Autoren diskutieren Artefakt |
| • Schlafspindeln  | <b>exklusiv</b> | N = 0                      | keine Angaben       | [34,54,55,61]<br>- Diagnosekriterien entsprechen nicht der MSTF[10]   |

**Tabelle 7 - 2** Systematik paraklinischer Untersuchungsergebnisse im Apallischen Syndrom.

| Untersuchungsbefund / Relevanz  | Häufigkeit der Befunde... |                     |  |
|---|---------------------------|---------------------|--|
|   | ... in der Studie         | ... in der MSTF[10] | ... in der Literatur   |
| <b>Elektroenzephalographie [N = 12] &amp; Langzeitableitung [N = 5]</b>                               |                           |                     |  |
| • alternierende EEG-Rhythmen<br><b>häufig</b>   | N = 8                     | keine Angaben       |  |
| • Schlaf – Wach Rhythmus<br>Fragmentierung des Schlafs<br>verkürzte Gesamtschlafzeit<br><b>häufig</b> | N = 12                    | keine Angaben       |  |
| <b>Evozierte Potentiale [N = 11]</b>  |                           |                     |  |
| • <b>SEP</b><br>N13 normal, N20 erloschen<br><b>häufig</b>  | N = 7                     | keine Angaben       | [33,64,66,68,69,81,82,83]  |
| N13 erloschen, N20 erloschen<br>selten  | N = 3                     |                     |  |
| N13 normal, N20 normal<br>selten  | N = 2                     |                     |  |
| • <b>AEP</b><br>Welle I-II erhalten, Wellen III-V ausgefallen<br><b>häufig</b>                        | N = 5                     | keine Angaben       | [66,68,69]   |
| Wellen I-II, III-V erhalten<br>häufig   | N = 4                     |                     |  |
| Wellen I-II, III-V ausgefallen<br>selten  | N = 2                     |                     |  |
| • AEP P <sub>300</sub> (N = 3)<br><b>selten</b>   | N = 0                     | keine Angaben       | [89,90,91,92,93,94,95]<br>- Ableitung im Koma bzw. MCS<br>- Diagnosekriterien entsprechen nicht der MSTF[10] |
| • <b>VEP</b> P100 auslösbar<br><b>selten</b>  | N = 1                     | keine Angaben       | [101]<br>- Diagnosekriterien entsprechen nicht der MSTF[10]  |

**Tabelle 7 - 2** Fortsetzung

## 8 Zusammenfassung

Auch 10 Jahre nach Veröffentlichung der MSTF-Kriterien ist die differentialdiagnostische Einordnung von Patienten mit schweren neurologischen Defiziten zu einem APS außerordentlich schwierig. Untersuchungen zur Sicherheit der Diagnose APS zeigen, dass bei ca. 50 % der vermeintlich apallischen Patienten andere, phänomenologisch ähnliche neurologische Syndrome bestehen. Zwar gibt die MSTF eindeutige Kriterien zur Diagnose des APS vor, der Anwendung dieser klinischen Kriterien am Patientenbett sind jedoch enge Grenzen gesetzt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war deshalb die Beurteilung, inwieweit etablierte klinische und paraklinische Untersuchungsmethoden die Anwendung der MSTF-Kriterien vereinfachen und somit die Sicherheit der Diagnose APS erhöhen.

Dazu wurden apallische Patienten hypoxischer, ischämischer oder traumatischer Genese anhand eines Protokolls untersucht, das sowohl klinische als auch paraklinische Untersuchungsmethoden umfasste. Im klinischen Teil erfolgte neben der Beschreibung spontaner und reflektorischer motorischer Phänomene auch eine Beurteilung einfachster Formen kognitiven Verhaltens, wie zum Beispiel der Habituation. Im apparativen Untersuchungsteil wurden vorrangig elektrophysiologische Methoden zur Beurteilung der Reizaufnahme und Reizleitung eingesetzt (multimodal evozierte Potentiale), deren Ergebnisse gleichzeitig die Interpretation der klinischen Befunde beeinflusste.

Da apallische Patienten nach der Akutphase in der Regel nicht in Krankenhäusern der Primärversorgung (Unikliniken etc.) verbleiben, erfolgte die Rekrutierung der Patienten in allen medizinischen Einrichtungen Berlins (Krankenhäuser, Pflegeheime, Rehabilitationskliniken). Nach Verifizierung der Diagnose APS vor Ort (Pre-Screening) wurden so insgesamt 24 Patienten zur Einschlussuntersuchung in die Neurologische Klinik der Charité aufgenommen. Bei 16 der 24 Patienten wurde die Diagnose APS durch die Einschlussuntersuchung bestätigt (Screening), woraufhin diese Patienten endgültig in die Studie eingeschlossen und anhand des Protokolls untersucht wurden.

Die verwendeten Ein-/Ausschlusskriterien sind Ergebnis einer Literaturrecherche, die bis auf das Jahr der Erstbeschreibung des APS (1940) durch Kretschmer zurückgeht. Diese Literaturrecherche umfasst Übersichtsarbeiten, Fallberichte sowie methodenorientierte Arbeiten, in denen u.a. Befunde einzelner apallischer Patienten dokumentiert sind.

Im Ergebnis dieser Arbeit wird eine Übersicht präsentiert, in der klinische und apparative Befunde apallischer Patienten zusammengefasst dargestellt und entsprechend ihrer Wertigkeit für das APS beurteilt werden. Darüber hinaus werden Schlüsselsymptome formuliert, die zur Diagnose eines APS notwendigerweise erhoben werden müssen, und solche, deren Nachweis die Diagnose APS ausschließen.

Bestehen trotz Anwendung der MSTF-Kriterien weiterhin Zweifel an der Diagnose APS, ist es anhand der vorgelegten Systematik möglich einzelne Untersuchungsergebnisse des Patienten hinsichtlich ihrer Spezifität für ein APS zu bewerten und so den Verdacht auf ein APS zu erhärten oder ggf. weitere differentialdiagnostische Maßnahmen anzuschließen.



## 9 Anlagen

| ID | Alter | prä Koma | Koma | prä APS | post APS | Ätiologie                                    | Diagnose |
|----|-------|----------|------|---------|----------|--|----------|
| 2  | 58    | 0        | 361  | 41      | 117      | <b>SHT</b> SAB, Blutung intrazerebral re     | 2-VS     |
| 3  | 51    | 0        | 13   | 31      | 1201     | <b>globale Ischämie</b> Herzinfarkt          | 2-VS     |
| 4  | 69    | k.A.     | k.A. | k.A.    | k.A.     | <b>Blutung</b> hypertone Krise               | 2-VS     |
| 5  | 96    | k.A.     | k.A. | k.A.    | k.A.     | <b>SHT</b> SAB, Hirnödem                     | 2-VS     |
| 6  | 23    | 1        | 36   | 71      | 44       | <b>Hypoxie</b> ARDS, D.m.                    | 2-VS     |
| 7  | 49    | 0        | 23   | 3       | 1414     | <b>globale Ischämie</b> Kammerflimmern       | 1-(VS-)  |
| 8  | 60    | 0        | 4    | 631     | 1027     | <b>globale Ischämie</b> Kammerflimmern       | 3-PVS    |
| 10 | 47    | 0        | 52   | 20      | 21       | <b>globale Ischämie</b> Myokardinfarkt       | 1-(VS-)  |
| 11 | 26    | 0        | k.A. | 2812    | 980      | <b>Anaphylaxie</b>                           | 3-PVS    |
| 13 | 37    | 0        | 46   | 607     | 849      | <b>globale Ischämie</b> Asystolie            | 3-PVS    |
| 15 | 58    | 0        | 28   | 13      | 11       | <b>Hypoxie</b> Lungenembolie(Fett)           | 1-(VS-)  |
| 16 | k.A.  | k.A.     | k.A. | k.A.    | k.A.     | <b>globale Ischämie</b> Hypotonie bei OP     | 1-(VS-)  |
| 21 | 37    | 3        | 75   | 90      | 1363     | <b>globale Ischämie</b> Hyperglykämie        | 3-PVS    |
| 22 | 50    | 0        | 57   | 30      | 733      | <b>globale Ischämie</b> Myokardinfarkt       | 2-VS     |
| 23 | 48    | 0        | 138  | 19      | 429      | <b>Blutung</b> epidural li, intracerebral re | 2-VS     |
| 24 | 58    | 0        | 4    | 822     | 479      | <b>globale Ischämie</b> Myokardinfarkt       | 3-PVS    |

**Tabelle 9 - 1** Übersicht über Ätiologie und Verlauf des APS der Studienpatienten

(VS- = Dauer des APS < 1 Monat; VS = Dauer des APS 1 – 3 Monate; PVS = Dauer des APS > 3 Monate; Prä APS = Dauer des APS vor Aufnahme des Patienten; post APS = Dauer des APS bis zur telefonischen Telefonvisite bzw. bis zum Zeitpunkt des Todes des Patienten.

## **10 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. K.-M. Einhäupl, der mir die Gelegenheit zur Promotion gab und mich mit der Problematik des Apallischen Syndroms vertraut machte. Er hat so mein Interesse für das Thema geweckt. Mit seiner fachlichen Hilfe und seiner Unterstützung bei der Organisation der vielfältigen Untersuchungen innerhalb der Klinik hat er maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Ich danke Herrn PD Dr. G. Arnold für die konstruktive Diskussion bei der Zusammenstellung des Manuskripts und dafür, dass er mir die notwendigen Freiräume gewährte, um die Arbeit beenden zu können.

Besonders danke ich meinen Eltern, die wann immer es notwendig war für einen Motivationsschub sorgten.

## 11 Abkürzungsverzeichnis

|      |  |
|------|--|
| AEP  | akustisch evozierte Potentiale                 |
| Af   | Atemfrequenz                                   |
| APS  | Apallisches Syndrom                            |
| AR   | akustischer Reiz                               |
| ARAS | aufsteigendes retikuläres aktivierendes System |
| BAEP | brainstem auditory evoked potential            |
| CMR  | Corneo-Mandibular Reflex                       |
| EEG  | Elektroenzephalographie                        |
| EKP  | Ereignis korrelierte Potentiale                |
| EOG  | Elektrookulographie                            |
| EP   | evozierte Potentiale                           |
| FAEP | frühe akustisch evozierte Potentiale           |
| FEF  | frontales Augenfeld (frontal eye field)        |
| FFT  | Fast Fourier-Transformation                    |
| FR   | Formatio reticularis                           |
| GOS  | Glasgow Outcome Scale                          |
| Hf   | Herzfrequenz                                   |
| MCS  | minimally consciousness state                  |
| MEP  | motorisch evozierte Potentiale                 |
| MSTF | Multi-Society Task Force on PVS                |
| OCR  | okulozephaler Reflex                           |
| OKN  | optokinetischer Nystagmus                      |
| PCU  | post coma unawareness state                    |
| PEF  | parietals Augenfeld (parietal eye field)       |
| PVS  | persistent vegetative state                    |
| SHT  | Schädel-Hirn-Trauma                            |
| SSEP | somatosensibel evozierte Potentiale            |
| SR   | Schmerzreiz                                    |
| TCD  | transkranielleDopplersonographie               |
| VBR  | visuelle Blockade Reaktion                     |
| VEP  | visuell evozierte Potentiale                   |
| VOR  | vestibulo-okulärer Reflex                      |
| VR   | visueller Reiz                                 |
| VS   | vegetative state                               |

## 12      Literatur

- [1] Kretschmer E. (1940): Das Apallische Syndrom, Ztschr Neurol Psychiat 169, Seite 576-579.
- [2] Gerstenbrand, F. (1967): Das traumatische apallische Syndrom, Springer-Verlag, Vienna - N.Y.
- [3] Gerstenbrand F (1977): The Apallic Syndrome, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - N.Y.
- [4] Jennett, B. und Plum, F. (1972): Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name, Lancet 1 [7753], Seite 734-737. URL: PM:4111204
- [5] Plum, F. und Posner J. (1966): The diagnosis of stupor and coma, FA Davis Company, Philadelphia.
- [6] Childs, N. L.; Mercer, W. N. und Childs, H. W. (1993): Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state, Neurology 43 [8], Seite 1465-1467. URL: PM:8350997
- [7] Cranford, R. (1996): Misdiagnosing the persistent vegetative state, BMJ 313 [7048], Seite 5-6. URL: PM:8664797
- [8] Childs, N. L. und Mercer, W. N. (1996): Misdiagnosing the persistent vegetative state. Misdiagnosis certainly occurs, BMJ 313 [7062], Seite 944. URL: PM:8876118
- [9] Andrews, Keith; Murphy, Lesley; Munday, Ros und Littlewood, Clare (1996): Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit, BMJ 313 [7048], Seite 13-16. URL: <http://bmj.com/cgi/content/abstract/313/7048/13>
- [10] The Multi-Society Task Force on PVS (1994): Medical aspects of the persistent vegetative state (2). The Multi-Society Task Force on PVS, N.Engl.J Med. 330 [22], Seite 1572-1579. URL: PM:8177248
- [11] The Multi-Society Task Force on PVS (1994): Medical aspects of the persistent vegetative state (1). The Multi-Society Task Force on PVS, N.Engl.J Med. 330 [21], Seite 1499-1508. URL: PM:7818633
- [12] American Congress of Rehabilitation Medicine (1995): Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations in consciousness. American Congress of Rehabilitation Medicine, Arch.Phys.Med.Rehabil. 76 [2], Seite 205-209. URL: PM:7848080
- [13] American Neurological Association (1993): Persistent vegetative state: report of the American Neurological Association Committee on Ethical Affairs. ANA Committee on Ethical Affairs, Ann.Neurol. 33 [4], Seite 386-390. URL: PM:8489209
- [14] Ashwal, S.; Bale, J. F., Jr.; Coulter, D. L.; Eiben, R.; Garg, B. P.; Hill, A.; Myer, E. C.; Nordgren, R. E.; Shewmon, D. A.; Sunder, T. R. und . (1992): The persistent vegetative state in children: report of the Child Neurology Society Ethics Committee, Ann.Neurol. 32 [4], Seite 570-576. URL: PM:1456742
- [15] Council on Scientific Affairs and Council on Ethical and Judicial Affairs (1990): Persistent vegetative state and the decision to withdraw or withhold life support. Council on Scientific Affairs and Council on Ethical and Judicial Affairs, JAMA 263 [3], Seite 426-430. URL: PM:2403610

- [16] Institute of Medical Ethics Working Party on the Ethics of Prolonging Life and Assisting Death (1991): Withdrawal of life-support from patients in a persistent vegetative state. Institute of Medical Ethics Working Party on the Ethics of Prolonging Life and Assisting Death, Lancet 337 [8733], Seite 96-98. URL: PM:1670737
- [17] Higashi, K.; Sakata, Y.; Hatano, M.; Abiko, S.; Ihara, K.; Katayama, S.; Wakuta, Y.; Okamura, T.; Ueda, H.; Zenke, M. und Aoki, H. (1977): Epidemiological studies on patients with a persistent vegetative state, J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry 40 [9], Seite 876-885. URL: PM:599364
- [18] Kallert, T. W. (1994): [The "Apallic Syndrome"--the necessity and consequences of a conceptual clarification], Fortschr.Neurol Psychiatr. 62 [7], Seite 241-255. URL: PM:8076900
- [19] Pfister, H. W.; Borasio, G. D.; Dirnagl, U.; Bauer, M. und Einhaupl, K. M. (1992): Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults, Neurology 42 [8], Seite 1497-1504. URL: PM:1641143
- [20] Kinney, H. C.; Korein, J.; Panigrahy, A.; Dikkes, P. und Goode, R. (1994): Neuropathological findings in the brain of Karen Ann Quinlan. The role of the thalamus in the persistent vegetative state, N.Engl.J.Med. 330 [21], Seite 1469-1475. URL: PM:8164698
- [21] Weber, J. und Einhaupl, K. M. (1998): Neurologische Defekt-Syndrome, Stöhr M.; Brandt, T. und Einhaupl, K. M., Neurologische Syndrome in der Intensivmedizin , 2. Auflage, Seite 111-119, Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln, ISBN: 3-17-014557-6.
- [22] Giacino, J. T. (1997): Disorders of consciousness: differential diagnosis and neuropathologic features, Semin.Neurol. 17 [2], Seite 105-111. URL: PM:9195652
- [23] Cairns H. (1941): Akinetic mutism with an epidermoid cyst of the third ventricle, Brain 64, Seite 273-290.
- [24] Angstwurm H. (1993): Hirntod und postmortale Organexplantation, Brandt, T.; Dichgans und Diener, Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen , Kohlhammer Verlag, Stuttgart - Berlin - Köln.
- [25] Kandell E.; Schwartz J.H. und Jessel T.M. (2000): Principles of neural science, 4. Auflage , McGraw-Hill Education, ISBN: 0838577016.
- [26] Glaser E.M. und Griffin J.P. (1962): Influence of the cerebral cortex on habituation, J Physiol 160, Seite 429-445.
- [27] Leigh R.J. und Zee D.S. (1999): The Diagnosis of Disorders of Eye Movements, Oxford University Press, Oxford.
- [28] Stöhr M.; Dichgans J. und Diener H.C. (1989): Evozierte Potentiale SEP-VEP-AEP-EKP-MEP, Springer - Verlag, Berlin - Heidelberg.
- [29] Conrad B. (1996): Phänomenologie der Bewegungsstörungen, Conrad B. und Ceballos-Baumann O., Bewegungsstörungen in der Neurologie , Springer - Verlag, Stuttgart - N.Y.
- [30] Ishikawa, H.; Ishikawa, S. und Mukuno, K. (1993): Short-cycle periodic alternating (ping-pong) gaze, Neurology 43 [6], Seite 1067-1070. URL: PM:8170542

- [31] Grant, M. P.; Cohen, M.; Petersen, R. B.; Halmagyi, G. M.; McDougall, A.; Tusa, R. J. und Leigh, R. J. (1993): Abnormal eye movements in Creutzfeldt-Jakob disease, *Ann.Neurol.* 34 [2], Seite 192-197. URL: PM:8338343
- [32] Zametkin, A. J.; Stevens, J. R. und Pittman, R. (1979): Ontogeny of spontaneous blinking and of habituation of the blink reflex, *Ann.Neurol.* 5 [5], Seite 453-457. URL: PM:223495
- [33] Childs, N. L. und Mercer, W. N. (1996): Brief report: late improvement in consciousness after post-traumatic vegetative state, *N.Engl.J.Med.* 334 [1], Seite 24-25. URL: PM:7494566
- [34] Giubilei, F.; Formisano, R.; Fiorini, M.; Vitale, A.; Faroni, J.; Toni, D. und Santilli, V. (1995): Sleep abnormalities in traumatic apallic syndrome, *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 58 [4], Seite 484-486. URL: PM:7738562
- [35] Dougherty, J. H., Jr.; Rawlinson, D. G.; Levy, D. E. und Plum, F. (1981): Hypoxic-ischemic brain injury and the vegetative state: clinical and neuropathologic correlation, *Neurology* 31 [8], Seite 991-997. URL: PM:7196525
- [36] Najenson, T.; Sazbon, L.; Fiselzon, J.; Becker, E. und Schechter, I. (1978): Recovery of communicative functions after prolonged traumatic coma, *Scand.J.Rehabil.Med.* 10 [1], Seite 15-21. URL: PM:644259
- [37] Bähr, M. und Frotscher, M. (2003): *Duus' Neurologisch-topische Diagnostik*, 8. Auflage, Thieme, Stuttgart, ISBN: 3135358089.
- [38] Rosenberg, G. A.; Johnson, S. F. und Brenner, R. P. (1977): Recovery of cognition after prolonged vegetative state, *Ann.Neurol.* 2, Seite 167-168.
- [39] Arts, W.; van Dongen, H. R.; Hof-van Duin, J. und Lammens, E. (1985): Unexpected improvement after prolonged posttraumatic vegetative state, *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 48 [12], Seite 1300-1303. URL: PM:4087007
- [40] Shuttleworth, E. (1983): Recovery to social and economic independence from prolonged postanoxic vegetative state, *Neurology* 33 [3], Seite 372-374. URL: PM:6681884
- [41] Falk, R. H. (1990): Physical and intellectual recovery following prolonged hypoxic coma, *Postgrad.Med.J.* 66 [775], Seite 384-386. URL: PM:2371190
- [42] Pilon, M. und Sullivan, S. J. (1996): Motor profile of patients in minimally responsive and persistent vegetative states, *Brain Inj.* 10 [6], Seite 421-437. URL: PM:8816096
- [43] Christoffersen, G. R. (1997): Habituation: events in the history of its characterization and linkage to synaptic depression. A new proposed kinetic criterion for its identification, *Prog.Neurobiol.* 53 [1], Seite 45-66. URL: PM:9330423
- [44] Karni, A.; Meyer, G.; Jezard, P.; Adams, M. M.; Turner, R. und Ungerleider, L. G. (1995): Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning, *Nature* 377 [6545], Seite 155-158. URL: PM:7675082
- [45] Rey, R. D.; Garretto, N. S.; Bueri, J. A.; Simonetti, D. D.; Sanz, O. P. und Sica, R. E. (1996): The effect of levodopa on the habituation of the acoustic-palpebral reflex in Parkinson's disease, *Electromyogr.Clin.Neurophysiol.* 36 [6], Seite 357-360. URL: PM:8891475

- [46] Matsumoto, H.; Noro, H.; Kaneshige, Y.; Chiba, S.; Miyano, N.; Motoi, Y. und Yanada, Y. (1992): A correlation study between blink reflex habituation and clinical state in patients with Parkinson's disease, *J.Neurol.Sci.* 107 [2], Seite 155-159. URL: PM:1564513
- [47] Serrats, A. F.; Parker, S. A. und Merino-Canas, A. (1976): The blink reflex in coma and after recovery from coma, *Acta Neurochir.(Wien.)* 34 [1-4], Seite 79-97. URL: PM:961493
- [48] Grillon, C.; Dierker, L. und Merikangas, K. R. (1997): Startle modulation in children at risk for anxiety disorders and/or alcoholism, *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 36 [7], Seite 925-932. URL: PM:9204670
- [49] Thomas, R. J. (1994): Blinking and the release reflexes: are they clinically useful?, *J.Am.Geriater.Soc.* 42 [6], Seite 609-613. URL: PM:8201145
- [50] Sunohara, N.; Tomi, H.; Satoyoshi, E. und Tachibana, S. (1985): Glabella tap sign. Is it due to a lack of R2-habituation?, *J Neurol Sci* 70 [3], Seite 257-267. URL: PM:4056821
- [51] Johkura, K.; Komiyama, A.; Tobita, M. und Hasegawa, O. (1998): Saccadic ping-pong gaze, *J.Neuroophthalmol.* 18 [1], Seite 43-46. URL: PM:9532540
- [52] Cavegn, D. und Biscaldi, M. (1996): Fixation and saccade control in an express-saccade maker, *Exp.Brain Res.* 109 [1], Seite 101-116. URL: PM:8740213
- [53] Evans, B. M. und Bartlett, J. R. (1995): Prediction of outcome in severe head injury based on recognition of sleep related activity in the polygraphic electroencephalogram, *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 59 [1], Seite 17-25. URL: PM:7608703
- [54] Hulihan, J. F., Jr. und Syna, D. R. (1994): Electroencephalographic sleep patterns in post-anoxic stupor and coma, *Neurology* 44 [4], Seite 758-760. URL: PM:8164840
- [55] D'Aleo, G.; Bramanti, P.; Silvestri, R.; Saltuari, L.; Gerstenbrand, F. und Di Perri, R. (1994): Sleep spindles in the initial stages of the vegetative state, *Ital.J.Neurol.Sci.* 15 [7], Seite 347-351. URL: PM:7698892
- [56] Levy, D. E.; Knill-Jones, R. P. und Plum, F. (1978): The vegetative state and its prognosis following nontraumatic coma, *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 315, Seite 293-306. URL: PM:284741
- [57] van Woerkom, T. C.; van Weerden, T. W. und Minderhoud, J. M. (1984): Saccadic oscillations associated with the quick phases of caloric nystagmus in severe diffuse brain damage, *Clin.Neurol.Neurosurg.* 86 [1], Seite 21-27. URL: PM:6325066
- [58] Gordon, C. R. und Oksenberg, A. (1993): Spontaneous nystagmus across the sleep-wake cycle in vegetative state patients, *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 86 [2], Seite 132-137. URL: PM:7681380
- [59] Matsuo, F. (1985): EEG features of the apallic syndrome resulting from cerebral anoxia, *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 61 [2], Seite 113-122. URL: PM:2410220
- [60] Tracik F.:persönliche Kommunikation, paper in press.

- [61] Vogel, H. P.; Kroll, M.; Fritschka, E. und Quabbe, H. J. (1990): Twenty-four-hour profiles of growth hormone, prolactin and cortisol in the chronic vegetative state, *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 33 [5], Seite 631-643. URL: PM:2253414
- [62] Bassetti, C.; Bomio, F.; Mathis, J. und Hess, C. W. (1996): Early prognosis in coma after cardiac arrest: a prospective clinical, electrophysiological, and biochemical study of 60 patients, *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 61 [6], Seite 610-615. URL: PM:8971110
- [63] Zandbergen E; Haan R; Stoutenbeek C; Koelman J und Hijdra A (1998): Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma, *The Lancet* 352, Seite 1808-1812.
- [64] Chen, R.; Bolton, C. F. und Young, B. (1996): Prediction of outcome in patients with anoxic coma: a clinical and electrophysiologic study, *Crit Care Med.* 24 [4], Seite 672-678. URL: PM:8612421
- [65] Bassetti, C. und Scollo-Lavizzari, G. (1987): [Value of the EEG in the prognosis of post-anoxic coma following cardiocirculatory arrest], *EEG.EMG.Z.Elektroenzephalogr.Elektromyogr.Verwandte.Geb.* 18 [2], Seite 97-100. URL: PM:3111835
- [66] Wiethölter S und Steube D (1997): Prognosestellung bei apallischem Syndrom: Ist der Einsatz elektrophysiologischer Verfahren sinnvoll?, *Aktuelle Neurologie* 24, Seite 114-118.
- [67] Bassetti, C. und Karbowski, K. (1990): [Prognostic value of electroencephalography in non-traumatic comas], *Schweiz.Med.Wochenschr.* 120 [39], Seite 1425-1434. URL: PM:2218465
- [68] Hansotia P L (2000): Persistent vegetative state. Review and report of electrodiagnostic studies in eight cases, *Archives of Neurology* 42 [11], Seite 1048-1052.
- [69] Li S; Wei J und Gou D (1993): Persistent vegetative state -- clinical and electrophysiologic observations of 5 cases, *Chin Med Sci* 8 [2], Seite 101-106.
- [70] Danze, F.; Brule, J. F. und Haddad, K. (1989): Chronic vegetative state after severe head injury: clinical study; electrophysiological investigations and CT scan in 15 cases, *Neurosurg.Rev.* 12 Suppl 1, Seite 477-499. URL: PM:2812420
- [71] Binnie, C. D.; Prior, P. F.; Lloyd, D. S.; Scott, D. F. und Margerison, J. H. (1970): Electroencephalographic prediction of fatal anoxic brain damage after resuscitation from cardiac arrest, *Br.Med.J.* 4 [730], Seite 265-268. URL: PM:5475845
- [72] Chokroverty, S. (1975): "Alpha-like" rhythms in electroencephalograms in coma after cardiac arrest, *Neurology* 25 [7], Seite 655-663. URL: PM:1171398
- [73] Westmoreland, B. F.; Klass, D. W.; Sharbrough, F. W. und Reagan, T. J. (1975): Alpha-coma. Electroencephalographic, clinical, pathologic, and etiologic correlations, *Arch.Neurol.* 32 [11], Seite 713-718. URL: PM:1180739
- [74] Niedermeyer, E. (1997): Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena, *Int.J.Psychophysiol.* 26 [1-3], Seite 31-49. URL: PM:9202993
- [75] Oliveira-Souza, R.; Gusmao, D. L.; Figueiredo, W. M.; Lopez, J. R.; Mello, J. S.; Ribeiro, S. A. und Alvarenga, H. (1989): [Persistent alpha-vegetative state], *Arq Neuropsiquiatr.* 47 [2], Seite 212-223. URL: PM:2688608



- [76] Zschocke, S. (2002): Klinische Elektroenzephalographie., 2. Auflage , Springer, ISBN: 3-540-41939-X.
- [77] Rimpl, E. (1980): [Electro-neurological correlations in early stages of post-traumatic comatose states. II. The EEG at the transition stage to, and at the full stage of the traumatic apallic syndrome (author's transl)], EEG.EMG.Z Elektroenzephalogr.Elektromyogr.Verwandte.Geb. 11 [1], Seite 43-50. URL: PM:6773741
- [78] Chang Y.T. (1991): Recovery of cognition from persistent vegetative state in a child with normal somatosensory evoked potentials, Clinical Electroencephalography 22 [3], Seite 141-143.
- [79] Higashi, K.; Hatano, M.; Abiko, S.; Ihara, K.; Katayama, S.; Wakuta, Y.; Okamura, T. und Yamashita, T. (1981): Five-year follow-up study of patients with persistent vegetative state, J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry 44 [6], Seite 552-554. URL: PM:7276970
- [80] Kamondi, A. und Szirmai, I. (1993): Topographic EEG analysis in two patients with basilar thrombosis, Clin.Electroencephalogr. 24 [3], Seite 138-145. URL: PM:8403446
- [81] Judson, J. A.; Cant, B. R. und Shaw, N. A. (1990): Early prediction of outcome from cerebral trauma by somatosensory evoked potentials, Crit Care Med. 18 [4], Seite 363-368. URL: PM:2318046
- [82] Zeitlhofer, J.; Steiner, M.; Oder, W.; Obergottsberger, S.; Mayr, N. und Deecke, L. (1991): [The prognostic value of evoked potentials in early neurologic rehabilitation of patients with the apallic syndrome], EEG.EMG.Z.Elektroenzephalogr.Elektromyogr.Verwandte.Geb. 22 [1], Seite 10-14. URL: PM:1864243
- [83] Houlden, D. A.; Li, C.; Schwartz, M. L. und Katic, M. (1990): Median nerve somatosensory evoked potentials and the Glasgow Coma Scale as predictors of outcome in comatose patients with head injuries, Neurosurgery 27 [5], Seite 701-707. URL: PM:2259399
- [84] Madl, C.; Kramer, L.; Yeganehfar, W.; Eisenhuber, E.; Kranz, A.; Ratheiser, K.; Zauner, C.; Schneider, B. und Grimm, G. (1996): Detection of nontraumatic comatose patients with no benefit of intensive care treatment by recording of sensory evoked potentials, Arch.Neurol. 53 [6], Seite 512-516. URL: PM:8660153
- [85] Carter, B. G. und Butt, W. (2001): Review of the use of somatosensory evoked potentials in the prediction of outcome after severe brain injury, Crit Care Med. 29 [1], Seite 178-186. URL: PM:11176182
- [86] Pohlmann-Eden, B.; Dingethal, K.; Bender, H. J. und Koelfen, W. (1997): How reliable is the predictive value of SEP (somatosensory evoked potentials) patterns in severe brain damage with special regard to the bilateral loss of cortical responses?, Intensive Care Med. 23 [3], Seite 301-308. URL: PM:9083233
- [87] Kampfl, A.; Schmutzhard, E.; Franz, G.; Pfausler, B.; Haring, H. P.; Ulmer, H.; Felber, S.; Golaszewski, S. und Aichner, F. (1998): Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging, Lancet 351 [9118], Seite 1763-1767. URL: PM:9635948

- [88] Rappaport, M.; McCandless, K. L.; Pond, W. und Krafft, M. C. (1991): Passive P300 response in traumatic brain injury patients, *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.* 3 [2], Seite 180-185. URL: PM:1821233
- [89] Glass, I.; Sazbon, L. und Groswasser, Z. (1998): Mapping "cognitive" event-related potentials in prolonged postcoma unawareness state, *Clin.Electroencephalogr.* 29 [1], Seite 19-30. URL: PM:9472422
- [90] Mazzini, L.; Zaccala, M.; Gareri, F.; Giordano, A. und Angelino, E. (2001): Long-latency auditory-evoked potentials in severe traumatic brain injury, *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 82 [1], Seite 57-65. URL: PM:11239287
- [91] Keren, O.; Ben Dror, S.; Stern, M. J.; Goldberg, G. und Groswasser, Z. (1998): Event-related potentials as an index of cognitive function during recovery from severe closed head injury, *J.Head Trauma Rehabil.* 13 [3], Seite 15-30. URL: PM:9582176
- [92] Mutschler, V.; Chaumeil, C. G.; Marcoux, L.; Wioland, N.; Tempe, J. D. und Kurtz, D. (1996): [Auditory P300 in subjects in a post-anoxic coma. Preliminary data], *Neurophysiol.Clin.* 26 [3], Seite 158-163. URL: PM:8965782
- [93] De Giorgio, C. M.; Rabinowicz, A. L. und Gott, P. S. (1993): Predictive value of P300 event-related potentials compared with EEG and somatosensory evoked potentials in non-traumatic coma, *Acta Neurol.Scand.* 87 [5], Seite 423-427. URL: PM:8333248
- [94] Gott, P. S.; Rabinowicz, A. L. und DeGiorgio, C. M. (1991): P300 auditory event-related potentials in nontraumatic coma. Association with Glasgow Coma Score and awakening, *Arch.Neurol.* 48 [12], Seite 1267-1270. URL: PM:1845032
- [95] Reuter, B. M.; Linke, D. B. und Kurthen, M. (1989): [Cognitive processes in unconscious patients? A brain mapping study of the P300 potential], *Arch.Psychol.(Frankf)* 141 [3], Seite 155-173. URL: PM:2631632
- [96] Trimmel, M. (1990): *Angewandte und Experimentelle Neuropsychophysiologie*, Albert, D. und Pawlik, K. Stapf K. H. Stroebe W., Springer, Berlin Heidelberg New York London.
- [97] Rösler, F. (1982): *Hirnelektrische Korrelate kognitiver Prozesse.*, Springer, Berlin Heidelberg New York.
- [98] Roth, W. T. (1978): How many late positive waves are there?, Otto, D. A., *Multidisciplinary Perspectives in Event-Related Brain Potential Research* , Seite 170-172, U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC.
- [99] Comerchero, M. D. und Polich, J. (1998): P3a, perceptual distinctiveness, and stimulus modality, *Brain Res.Cogn Brain Res.* 7 [1], Seite 41-48. URL: PM:9714727
- [100] Nakamura, Y.; Nakatsukasa, M.; Ibata, Y.; Yamaki, J. T.; Ohira, T.; Takase, M.; Mine, T. und Toya, S. (1988): [Clinicophysiological study of multimodality evoked potentials and computed tomographic findings in persistent vegetative state], *No To Shinkei* 40 [4], Seite 341-350. URL: PM:3401404
- [101] Guerit, J. M. (1994): The interest of multimodality evoked potentials in the evaluation of chronic coma, *Acta Neurol.Belg.* 94 [3], Seite 174-182. URL: PM:7976222
- [102] Ferbert, A.; Buchner, H.; Ringelstein, E. B. und Hacke, W. (1986): Isolated brain-stem death. Case report with demonstration of preserved visual evoked

potentials (VEPs), *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 65 [2], Seite 157-160.  
URL: PM:2419105

[103] Machado, C.; Santiesteban, R.; Garcia, O.; Coutin, P.; Beurgo, M. A.; Roman, J.; Miranda, J.; Suarez, J. und Pfurtscheller, G. (1993): Visual evoked potentials and electroretinography in brain-dead patients, *Doc.Ophthalmol.* 84 [1], Seite 89-96. URL: PM:8223114

[104] Kaukinen, S.; Makela, K.; Hakkinen, V. K. und Martikainen, K. (1995): Significance of electrical brain activity in brain-stem death, *Intensive Care Med.* 21 [1], Seite 76-78. URL: PM:7560480

[105] Zwarts, M. J.; Kornips, F. H. und Vogels, O. M. (2001): Clinical brainstem death with preserved electroencephalographic activity and visual evoked response, *Arch.Neurol.* 58 [6], Seite 1010. URL: PM:11405818

[106] Haupt, W. F.; Prange, H. W. und Janzen, R. W. (1998): [Postanoxia coma and prognosis. Position paper version 1.0 of the Working Group for Neurologic Intensive Care], *Anaesthesist* 47 [8], Seite 682-684. URL: PM:9770092